



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KAN BANKACILIĞI VE TRANSFÜZTON TIBBİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

TÜRKİYE'DE KELL KAN GRUBU SİSTEM ANTİJENLERİNDEN "K" (KEL1)
ANTİJEN SIKLIĞININ SAPTANMASI

Levent Tufan KUMAŞ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Bursa-2008



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KAN BANKACILIĞI VE TRANSFÜZTON TIBBİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

TÜRKİYE'DE KELL KAN GRUBU SİSTEM ANTİJENLERİNDEN "K" (KEL1)
ANTİJEN SIKLIĞININ SAPTANMASI

Levent Tufan KUMAŞ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Danışman: Prof. Dr. Okan TÖRE

Bursa-2008

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	II
İNGİLİZCE ÖZET.....	III
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
Kell Kan Grubu Sistemi	5
Endotelinler	15
Kell Proteininin Olası Fizyolojik Fonksiyonları	17
GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	21
EKLER	30
KAYNAKLAR.....	31
TEŞEKKÜR.....	39
ÖZGEÇMİŞ.....	40

ÖZET

Kell kan grubu sistemi, bir kısmı oldukça güçlü immünojeniteye sahip 28 farklı antijenden oluşur. Kell kan grubu sisteminden “K” (KEL1), tüm eritrosit yüzey antijenleri içerisinde RhD’den sonra immünojenitesi en güçlü olan antijendir. Kell kan grubu sistem antijenlerine karşı antikorlar, uygun olmayan transfüzyonlar ve gebelikler nedeniyle oluşur. En sık karşılaşılan Kell antikoru olan anti-K’nın Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı açısından önemi, hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına ve yenidoğanın hemolitik hastalığına yol açabilmesidir. Rh-negatif gebelere, standart bir uygulama olarak anti-D immünglobulin uygulanmaya başlandığından beri, doğurganlık çağındaki kadınlarda Rh alloimmünizasyon sıklığı azalırken diğer eritrosit antijenlerine (özellikle K) karşı alloimmünizasyon daha sık görülmeye başlamıştır.

Sık ve sürekli eritrosit transfüzyonu yapılmak zorunda olan hematoloji-onkoloji hastalarının ve gebelerin K alloimmünizasyonu yönünden karşı karşıya kaldıkları riski belirlemek amacıyla, Hastanemiz Kan Merkezine kan bağıışı için başvuruda bulunan gönüllü kan bağıışçılarında K (KEL1) antijen sıklığı araştırılmıştır. Test edilen toplam 922 kan örneğinden 56’sında K (KEL1) pozitif (+) saptanmıştır. Araştırılan popülasyonda K (KEL1) pozitiflik oranı %6.07 olarak saptanmıştır.

Araştırmamız sonucunda elde ettiğimiz %6.07’lik K (KEL1) antijen sıklığı, daha önce farklı toplumlarda beyaz ırkta saptanan %8-9’luk orana göre biraz daha düşük olmakla birlikte, ülkemizdeki doğurganlık oranının ve hemoglobinopatili hasta sayısının yüksekliği düşünüldüğünde, alloimmünizasyon riski de yüksek olacaktır. Bu nedenle, gerekli durumlarda kız çocuklarına, doğurganlık çağındaki kadınlara ve sık transfüzyon gereksinimi olan hematoloji-onkoloji hastalarına K (KEL1) negatif eritrosit süspansiyonu transfüzyonları yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Kell, Alloimmünizasyon

SUMMARY

Detection of Kell blood group system antigen “K” (KEL1) frequency in Turkey

Kell, one of the major blood group systems, includes 28 antigens and some of these Kell antigens are highly immunogenic. K (KEL1) is second to RhD in its immunizing potential. Most antibodies against the Kell blood group system antigens arise as an immune response to mismatched transfusion, or during pregnancy. Anti-K, the most common Kell antibody encountered, is important in Blood Banking and Transfusion Medicine because it can cause haemolytic reactions in mismatched blood transfusions and can be involved in haemolytic disease of the newborn. Since prophylaxis by the administration of anti-D immunoglobulin to Rh-negative pregnant women became a standard practice, the incidence of Rh alloimmunization among women of childbearing age has fallen, while alloimmunization against other erythrocyte antigens, especially K (KEL1), is becoming more common.

In this study, we investigated K (KEL1) antigen frequency in our Blood Bank donor population, to determine the risk of K (KEL1) alloimmunization in frequently transfused haematology-oncology patients and pregnant women. We detected 56 of 922 blood samples as K (KEL1) positive (+). K (KEL1) frequency was detected as %6.07 in the studied population.

Eventhough the K (KEL1) frequency of %6.07 detected in our study is seemed to be low when compared with %8-9 K (KEL1) frequency among whites, the alloimmunization risk may be higher in our country because of the high number of patients with hemoglobinopathies and high fertility rate. For this reason, transfusion of K (KEL1) negative erythrocyte suspensions to frequently transfused haematology-oncology patients and women of childbearing age may be useful.

Keyword : Kell, Alloimmunization

GİRİŞ

1901 yılında Karl Landsteiner'in ABO kan grup antijenlerini tanımlaması güvenli transfüzyon konusunda atılan en önemli adımlardan birisidir. Daha sonra yapılan çalışmalar eritrositlerde membranla ilişkili pek çok yapının antikor yanıtı oluşturabilecek antijenler olduğunu göstermiştir. Her antijen değişik sayıda epitop veya spesifik antijenik determinantlardan oluşan kompleks bir yapıdır. Günümüzde serolojik olarak tanımlanmış pek çok kan grup antijeni vardır. Bu antijenlerin büyük bir bölümü birbirleriyle ilişkilidir ve kan grup sistemlerini oluştururlar (Tablo 1). ISBT'nin (International Society of Blood Transfusion) 2004 ve 2007'de yayınladığı "Kan Grupları Terminolojisi" raporlarında 300'den fazla eritrosit yüzey antijeni tanımlanmıştır (1, 2).

Yabancı bir yapı üzerinde yer alan antijenik bölge sayısı ve biyokimyasal yapısı uygun konakta oluşan immünolojik yanıtın şiddeti ve sonuçları yönünden önemlidir. Günümüzde 29 kan grubu sisteminin biyokimyasal yapısı belirlenmiş, gen sekansları ve fonksiyonel özellikleri tanımlanmıştır (Tablo 1).

ABH, Lewis, P ve I gibi kan grubu antijenleri karbonhidrat yapısındadır ve bu sistemlerde antijen oluşumunun biyosentezi büyük benzerlikler gösterir. Bu gruplara ait oligosakkarit antijenler, lipit moleküllerine bağlanarak glikosfingolipitler veya polipeptitlere bağlanarak glikoproteinler şeklinde membranlarda veya çözülmüş olarak vücut sıvılarında bulunabilirler. Karbonhidratlara karşı gelişen immün yanıt timus bağımsızdır ve doğada da yaygın olarak bulunan bu antijenlere karşı IgM tipi antikorlar oluşturulur. Doğumdan yaklaşık 6 ay sonra ABO sistem antikorları gelişir. İnsanda, kendi eritrositlerinde bulunmayan A ve B antijenlerine karşı oluşan bu antikorlara izohemaglutininler denir. Dolaşımda hazır bulunan izohemaglutininler ABO uygunsuz transfüzyonlarda ölümcül hemolitik reaksiyonlara yol açabilirler.

Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS ve Lutheran gibi protein yapıdaki antijenlere karşı ise T lenfositler aracılığı ile IgG yapısında antikorlar oluşturulur (alloimmünizasyon). Protein yapıdaki antijenlere karşı antikor yanıtının oluşması için konağın mutlaka kendisine yabancı antijenlerle karşılaşması gerekir. Kan transfüzyonları veya gebelikler sonrasında oluşan bu alloantikorlar bir sonraki transfüzyonda ciddi hemolitik reaksiyonlara yol açabilirler ve protein antijenlere karşı oluşan bu antikorlar IgG yapısında olduklarından plasentadan geçerek yenidoğan hemolitik hastalığına (YHH) neden olabilirler. Kan transfüzyonu yapılan hastalarda alloimmünizasyon sık görülmektedir. Transfüzyon sayısı ile orantılı olarak alloimmünizasyon riski artar. Sık transfüzyon yapılan hastaların

yaklaşık %30'unda eritrosit antijenlerine karşı antikor geliştiği ve bu hastalarda alloantikörlerin erken evrelerde oluştuğu gösterilmiştir (3).

Tablo 1: Kan Grup Antijen Sistemleri.

ISBT No	Sistem Adı	Sistem Sembolü	Gen Adı	Kromozomal Lokasyon	CD No
001	ABO	ABO	<i>ABO</i>	9q34.2	
002	MNS	MNS	<i>GYPA, GYPB, GYPE</i>	4q31.21	CD235
003	P	P1		22q11.2-qter	
004	Rh	Rh	<i>RHD, RHCE</i>	1p36.11	CD240
005	Lutheran	LU	<i>LU</i>	19q13.32	CD239
006	Kell	KEL	<i>KEL</i>	7q34	CD238
007	Lewis	LE	<i>FUT3</i>	19p13.3	
008	Duffy	FY	<i>DARC</i>	1q23.2	CD234
009	Kidd	JK	<i>SLC14A1</i>	18q12.3	
010	Diego	DI	<i>SLC4A1</i>	17q21.31	CD233
011	Yt	YT	<i>ACHE</i>	7q22.1	
012	Xg	XG	<i>XG, MIC2</i>	Xp22.33, Yp11.3	CD99
013	Scianna	SC	<i>ERMAP</i>	1p34.2	
014	Dombrock	DO	<i>ART4</i>	12p12.3	CD297
015	Colton	CO	<i>AQP1</i>	7p14.3	
016	Landsteiner-Wiener	LW	<i>ICAM4</i>	19p13.2	CD242
017	Chido/Rogers	CH/RG	<i>C4A, C4B</i>	6p21.3	
018	H	H	<i>FUT1</i>	19q13.33	CD173
019	Kx	XK	<i>XK</i>	Xp21.1	
020	Gerbich	GE	<i>GYPC</i>	2q14.3	CD236
021	Cromer	CROM	<i>DAF</i>	1q32.2	CD55
022	Knops	KN	<i>CR1</i>	1q32.2	CD35
023	Indian	IN	<i>CD44</i>	11p13	CD44
024	Ok	OK	<i>BSG</i>	19p13.3	CD147
025	Raph	RAPH	<i>CD151</i>	11p15.5	CD151
026	John Milton Hagen	JMH	<i>SEMA7A</i>	15q24.1	CD108
027	I	I	<i>GCNT2</i>	6p24.2	
028	Globoside	GLOB	<i>B3GALT3</i>	3q26.1	
029	Gill	GIL	<i>AQP3</i>	9q13.3	

(Kaynak 1'den alınmıştır)

Protein yapıdaki eritrosit antijenlerinin immünojenik yanıt oluşturma potansiyelleri de birbirlerinden farklıdır. Toplumdaki antijen sıklığı alloimmünizasyon oranını belirleyen önemli bir faktör olmakla birlikte HLA-DR polimorfizminin de alloimmünizasyonda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. İki eritrosit antijeninin (güçlü immünojenik K ve

zayıf immünojenik Fy^a) model olarak alındığı, anti-K ve anti-Fy^a alloimmünize bireylerde (beyaz ırk) HLA-DRB1 moleküllerinin dağılımının araştırıldığı bir çalışmada, anti-Fy^a alloimmünize bireylerin tamamında HLA-DRB1*04 fenotip saptanırken anti-K alloimmünize bireylerde polimorfik sınırlılık saptanmamıştır (4). Güney Avrupalı popülasyonda yapılan bir başka çalışmada ise, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, anti-K alloimmünize bireylerde *HLA-DRB1**11 ve *HLA-DRB1**13 allel sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (5). Protein yapıdaki eritrosit antijenlerinden, en güçlü immünojenik yanıt oluşturan Rh sisteminden D antijenidir. Eritrositlerinde D antijeni bulduran bireyler Rh (+), buldurmamayanlar ise Rh (-) olarak tanımlanır. Rh (-) bireylere Rh (+) eritrosit transfüzyonu yapıldığında alıcılarda %85 anti-D oluştuğu bildirilmiştir (6). Dolayısıyla, Rh uygunsuzluğuna bağlı transfüzyon reaksiyonu riskini önlemek için rutin olarak ABO kan gruplamasıyla birlikte Rh D antijen tanımlaması da yapılmaktadır. Ayrıca Rh uyumsuzluğu olan gebeliklerde anti-D profilaksisi ile Rh immünizasyonu önlenmekte ve sonraki gebeliklerde gelişebilecek YHH riski azaltılmaktadır. Bunun sonucunda, diğer bazı eritrosit antijenleri de YHH gelişiminde RhD kadar önemli bir rol oynamaya başlamışlardır.

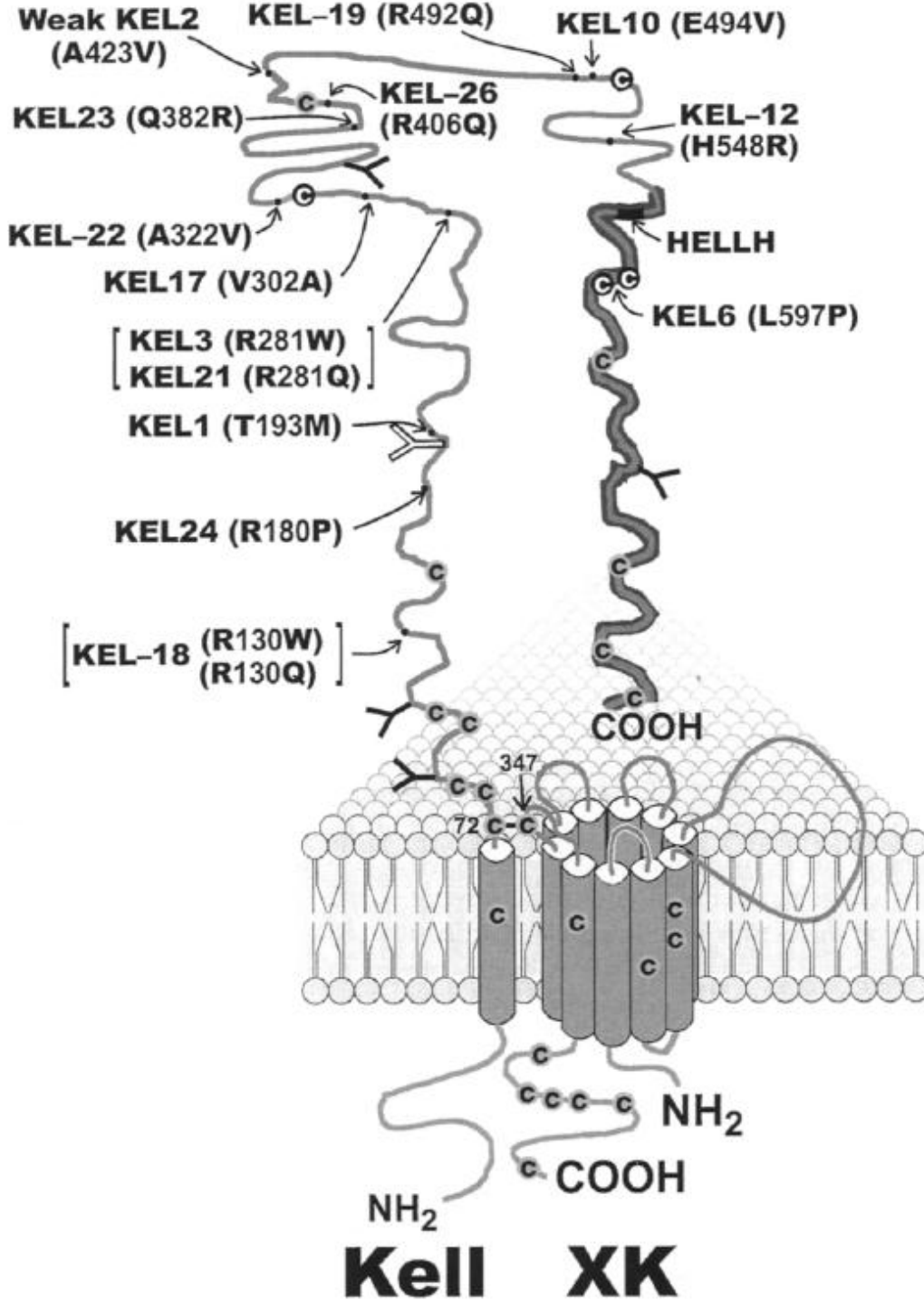
Kell kan grubu sistem antijenlerinin Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı açısından önemi ise, alloimmünize olmuş bireylerde hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına ve YHH'na yol açabilmeleridir (7). Kell kan grubu sisteminden "K" (KEL1), tüm eritrosit yüzey antijenleri içerisinde RhD'den sonra en güçlü immünojenik antijendir (8-10). K (-) bireylere K (+) eritrosit transfüzyonu yapıldığında alıcılarda %9.5 anti-K oluştuğu bildirilmiştir (11). YHH'nda, %10 oranında anti-K alloantikörlerin sorumlu olduğu (12) ve bu tabloyla doğan bebeklerin en az %50'sinin fototerapi ve total kan değişimi gibi ciddi müdahalelere gereksinim duydukları gösterilmiştir (13, 14). Hematopoetik seride, Kell proteini Rh proteininden çok daha erken eksprese edilmektedir. Bu nedenle hematopoetik prekürsörlerin baskılanmasının tablonun ağır olmasındaki rolü büyüktür (15). Daha yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise doğurganlık çağındaki alloimmünize kadınlarda %27,1 ile anti-K antikörler ilk sırada bulunurken anti-D antikörlerin %23,8 ile ikinci sırada olduğu gösterilmiştir (16). Rh(-) gebelere rutin olarak profilaktik anti-D uygulanmasının, Rh D uygunsuzluğu nedeniyle gelişen YHH riskini azaltarak bu tabloyu oluşturduğu düşünülmektedir (17). Dünyada, farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda K antijen sıklığında farklı oranlar saptanırken, bu çalışmaya başladığımızda ülkemizde bu konuya ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktaydı (18). Bu çalışmada amaç, sık ve sürekli eritrosit transfüzyonu alıcılarının ve gebe kadınların K alloimmünizasyonu yönünden karşı

karşıya kaldıkları riski belirlemek için toplumumuzdaki K (KEL1) antijen sıklığını saptamaktır. Bu çalışma, ayrıca önemli bir eksikliği gidererek ülke verilerimizin oluşturulmasına katkıda bulunacak ve Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı alanında yapılacak daha ileri çalışmalara bir zemin oluşturacaktır.

GENEL BİLGİLER

1. KELL KAN GRUBU SİSTEMİ

Kell proteini, eritrosit membranında, bir sülfidril bağla bağlı olduğu XK proteini ile bir heterodimerik makromolekül oluşturur. Bu nedenle yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin anlaşılabilmesi için Kell ve XK proteinlerinin birlikte anlatılması yararlı olacaktır (Şekil 1).



Şekil 1: Bir disülfid bağla birbirine bağlı olan Kell ve XK proteinleri (19).

Kell ve XK proteinlerini kodlayan genlerin moleküler klonlama çalışmalarının tamamlanması, Kell kan grubu sisteminin karmaşıklığının anlaşılmasında büyük ilerlemeler sağlamıştır. 1991'de Kell'in 732 aminoasitten oluşan bir tip-II glikoprotein olduğu (20) ve 1994'te XK proteininin membranı 10 kez geçen ve 444 aminoasitten oluşan bir protein olduğu gösterilmiştir (21). Sonraki çalışmalar, bu iki proteinin biyokimyasal ilişkisini ve Kell antijenlerinin çoğunun moleküler yapısını ortaya koymuştur (22-24). Daha sonra Kell proteininin enzimatik fonksiyonu olduğu gösterilmiştir (23-25).

KEL geni kromozom 7q34'te yer alır ve toplam yaklaşık 21,5 kb olmak üzere 19 exon içerir (26, 27). Kell, yalnızca eritroid dokularda değil aynı zamanda testisler, lenfoid organlar, beyinin farklı bölgeleri, kalp ve iskelet kasında da eksprese edilir. 3 exondan oluşan *XK* geni kromozom Xp21'de yer alır (28).

1.1.Kell ve XK Proteinlerinin Yapı ve İlişkileri

Kell, tek membran geçişli, 93 Kd'luk bir glikoproteindir (20). Kısa sitoplazmik N-terminali, membranın intrasellüler yüzüne yakın kısımda bir çift arginin molekülü içerir. N-terminal bölgesinde çok sayıdaki glutamik asit varlığı, bu moleküllerin Kell proteini ile sitoplazmik enzim gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz bağlantısında rol oynadıklarını düşündürmektedir (24). Kell proteininin 665 amino asitten oluşan, büyük ekstrasellüler parçası 5 noktada N-glikolize olmuştur ve 15 sistein molekülü içerir. Toplam 16 sistein molekülünün 15'i ekstrasellüler (5'i membrana yakın yerleşimli), 1'i transmembran yerleşimlidir (20). Ekstrasellüler sistein molekülleri, kendi aralarında disülfid bağlar oluşturarak Kell proteininin katlanmasını ve böylece de stabilizasyonunu sağlar. Açıkta kalan son molekül ise XK proteinine bağlanmadan sorumludur. Bu nedenle sülfidril bağları yıkan bileşikler, Kell antijenini, serolojik olarak kolayca inaktive ederler.

XK, 50.9 Kd'luk moleküler ağırlığa sahiptir. Hem N- hem de C- terminali sitoplazmada yer alır ve membranı 10 kez geçer. 3 amino asitlik küçük bir sitoplazmik N-terminal parçaya, 5 ekstrasellüler halkaya ve büyük (71 amino asit) bir intrasellüler C-terminale sahiptir. Her ne kadar amino asit sekans homolojisi göstermese de, 10 transmembran geçişli XK'nın moleküler yapısı (büyük ekstrasellüler 2. halka) glutamat taşıyıcı proteinlere benzer (21).

Kell proteininde bulunan Kell antijenleriyle XK'da bulunan Kx antijeni arasındaki ilişki ilk kez, iki nadir Kell fenotipin serolojik olarak araştırılmasıyla gösterilmiştir. McLeod eritrositlerinde Kx antijeni bulunmaz ve aynı zamanda Kell antijenleri belirgin derecede azalmıştır. Aksine, hiçbir Kell antijeninin eksprese edilmediği K₀(null)

eritrositlerde Kx ekspresyonunda artış görülür (29). Western blot yöntemiyle XK proteinini saptayabilen antikorların kullanılması K₀(null) eritrositlerde, Kx ekspresyonundaki artışla birlikte XK protein miktarında azalma olduğunu göstermiştir (23). Bu durum çelişkili gibi görülmekle birlikte, Kell proteinin bulunmaması nedeniyle toplam XK protein miktarındaki azalmaya rağmen, Kell proteininin fiziksel kısıtlayıcılığının üstlerinden kalkması, Kx antijenlerinin daha iyi eksprese edilmesine yol açmaktadır.

Kell ve XK proteinlerinin arasındaki disülfid bağı biyokimyasal kanıtı Kell ve XK proteinlerinin immünopresipitasyonlarıyla elde edilmiştir (23). Kell ve XK proteinlerindeki belirli sistein moleküllerinin bölge-hedefli mutagenesi ve bu proteinlerin COS (Afrika yeşil maymun böbrek fibroblast hücre kültürü) hücreleriyle ekspresyonu, XK'nın küçük 5. ekstrasellüler halkasındaki XK Cys347 ile transmembran bölüme yakın Kell Cys72'nin, Kell ve XK proteinlerini birbirlerine bağladığını göstermiştir (24). Her ne kadar kovalen bağlanmış olsalar da, Kell ve XK'nın plazma membranına taşınabilmeleri için birlikte eksprese edilmeleri zorunlu değildir. Transfekte hücrelerde Kell'in tek başına ekspresyonunun, Kell yüzey antijenlerinin ekspresyonu için yeterli olduğu gösterilmiştir. Kell ve XK birlikte eksprese edildiklerinde proteinler arası bağ endoplazmik retikulumda oluşur. Kell ve XK'nın birlikte eksprese edildikleri transfekte hücreler aynı zamanda serbest Kell ve XK proteinlerini de içerir. Bir disülfid bağla birbirine bağlı olan Kell ve XK proteinlerini tek bir yapı olarak düşünebiliriz (Şekil 1).

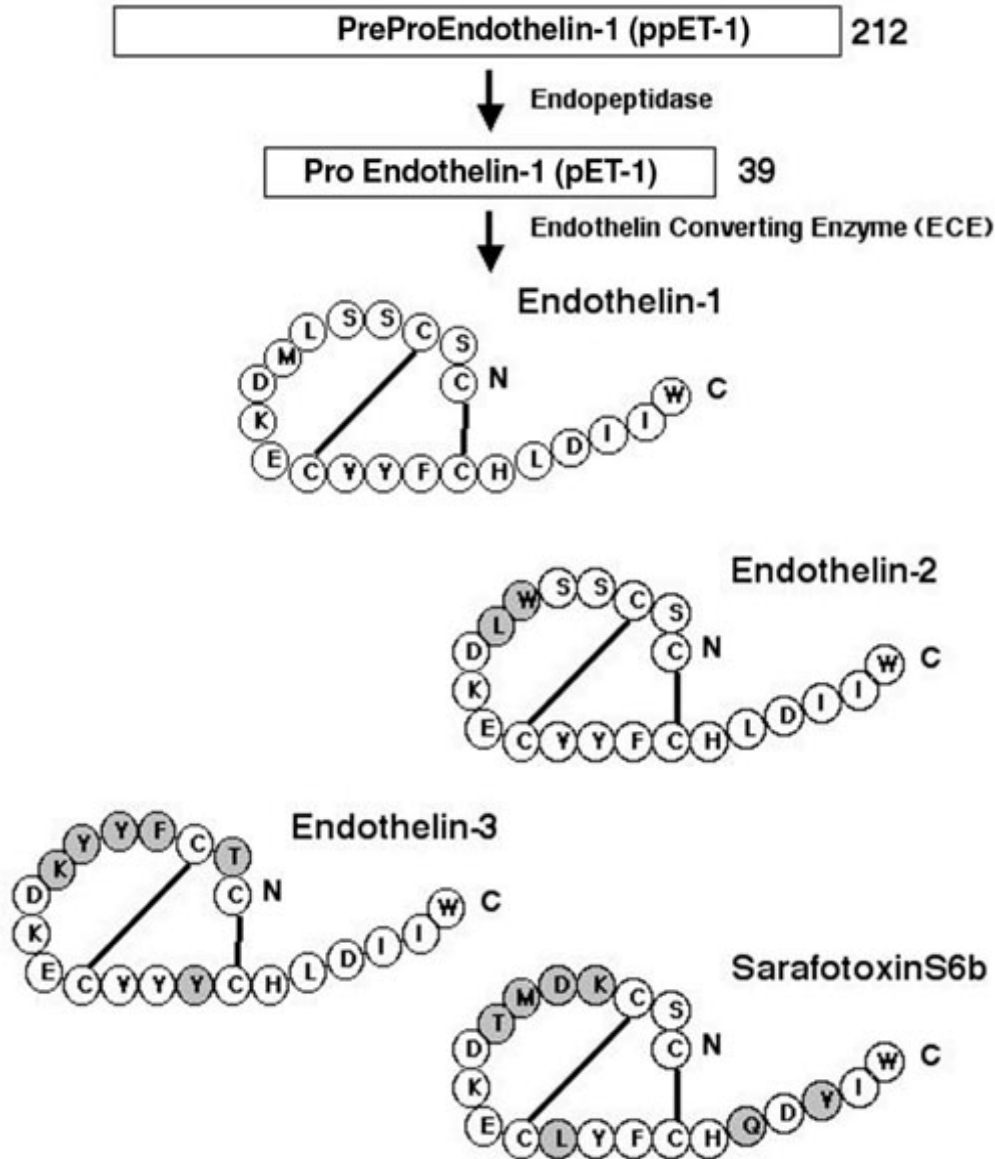
1.2.Kell: Çinko Endopeptidazların M13 (Neprilizin) Ailesinin Bir Üyesi

Çinko endopeptidazların M13 ailesi; Kell, nötral endopeptidaz 24.11 (NEP), iki endotelin-dönüştürücü (converting) enzim (ECE-1 ve ECE-2), XCE (sıklıkla merkezi sinir sisteminde eksprese edilir) ve PEX gen ürünü bir proteinden oluşur (30, 31). Çinko endopeptidazlar, bakterilerden insana dek pek çok farklı türde bulunan ve çinko bağlı bir katalitik sekansa (H.E.X.X.H.) sahip bir grup proteindir.

M13 ailesinin ortak fonksiyonel özellikleri, peptid bağları hidrolize ederek, biyoaktif peptidlerin aktivasyon veya inaktivasyonlarında rol oynamalarıdır. Genellikle, bu enzimler biyolojik olarak inaktif bir prekürsör polipeptidi parçalayarak daha küçük bir biyolojik aktif peptidin oluşumunu sağlarlar. Buna rağmen M13 ailesinde, substrat özgüllüğünde önemli farklılıklar vardır. Örneğin NEP, in vitro pek çok peptidi, hidrofobik amino asitlerinin amino bölgelerinden parçalar. Pek çok fizyolojik substratı olan NEP'in özgüllüğü hücresel dağılımına ve substrat varlığına bağlıdır. NEP, lenfoid progenitor

hücrelerde (CALLA veya CD10), beyinde (enkefalinaz), testis, over, böbrek ve barsaklarda bulunur. Oksitosin, bradikinin, anjiyotensin ve opioid peptitler gibi pek çok biyoaktif peptid NEP'in substratlarıdır.

Aksine ECE-1 çok dar bir substrat özgüllüğüne sahiptir. ECE-1, büyük endotelin-1'i (büyük ET-1), Trp21-Val22 bağından parçalayarak potent bir biyoaktif peptid olan endotelin-1'in (ET-1) oluşumunu sağlar. Aynı zamanda ECE-1, daha düşük bir etkinlikle büyük endotelin-2'yi (büyük ET-2) Trp21-Val22 bağından ve büyük endotelin-3'ü (büyük ET-3) Trp21-Ile22 bağından parçalayabilir (Şekil 2).

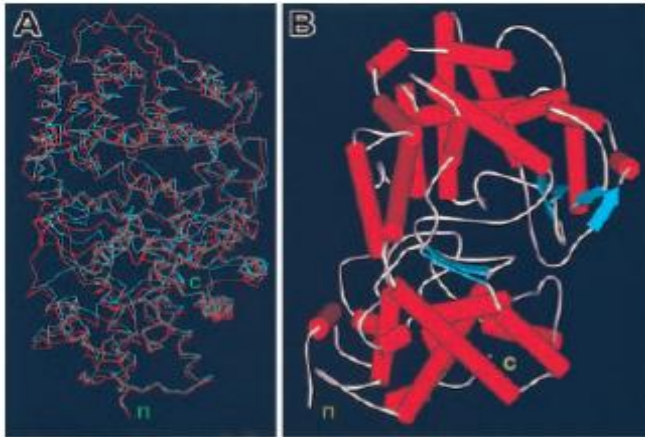


Şekil 2: Endotelinlerin amino asit dizilimleri, enzimatik olarak aktivasyonları, birbirleriyle ve sarafotoksinle benzerlikleri (32).

ECE-1 çoğunlukla endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur. Fakat aynı zamanda adrenal korteks, pankreas ve diğer pek çok dokuya da dağılmıştır (30). ECE-1 gibi Kell'de dar bir substrat özgüllüğüne sahiptir. Fakat en önemli farkları, ECE-1 ET-1'i aktive ederken Kell'in ET-3'ü tercih etmesidir. Kell ve ECE-1 ET-2'yi düşük bir afiniteyle aktive ederler.

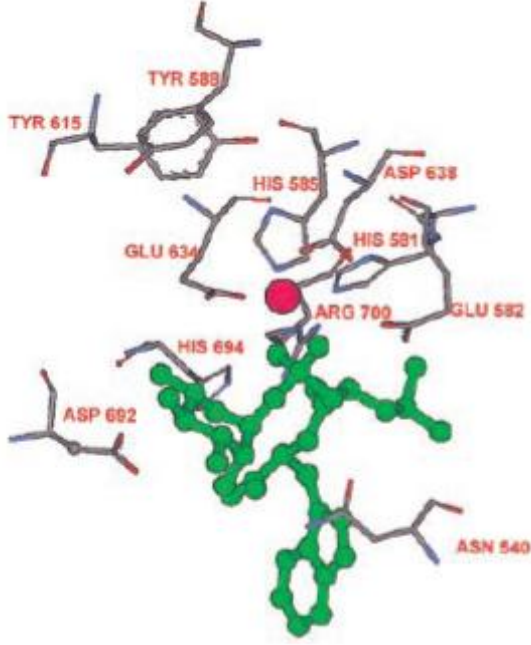
M13 ailesinin diğer bir üyesi, paratiroid hormon-türevi peptitleri parçalayan bir protein kodlayan ve hipofosfatemik raşitizmde defektif olan *PEX* genidir. *PEX* kemik, diş böbrek ve akciğerlerde bulunur (33). M13 ailesinin en yeni üyesi XCE ise daha çok merkezi sinir sisteminde eksprese edilir (31). XCE için henüz bir substrat tanımlanmamış olmakla birlikte endotelinleri parçalıyor olabileceği düşünülmektedir. XCE eksik transgenik farelerin, doğumdan hemen sonra solunum yetmezliği nedeniyle öldükleri gösterilmiştir (34). M13 ailesinin enzimleri fosforamidon tarafından farklı oranlarda inhibe edilirler (30). Fosforamidon tarafından en güçlü inhibe edilen enzim NEP iken en az hassas olan Kell'dir.

M13 proteinleri, küçük sitoplazmik bir N-terminal segmenti ve büyük bir ekstrasellüler C-terminal bölümü olan tip-II membran glikoproteinleridir. Her ne kadar M13 proteinlerinin ekstrasellüler bölümündeki sistein sayısı 10 ile 15 arasında değişse de tüm proteinlerdeki sistein yerleşimlerinin aynı olması, M13 proteinlerinin sekonder yapılarının benzer olduğunu düşündürmektedir. C-terminal bölgesindeki (Kell 550-732 aa) amino asit sekans benzerliği yüksektir ve bu bölgede Kell proteini NEP, ECE-1 ve PEX ile %33-36 benzerlik gösterir (Şekil 3). M13 ailesinde, benzerlik gösteren bu korunmuş amino asitlerin katalitik aktivitelerinin olduğu düşünülmektedir. Substratların, M13 ailesi tarafından hidrolizinin, Kell'in H581, H585 ve E634 amino asitleri ile çinkonun oluşturduğu bir kompleks tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir.



Şekil 3: (A) Süperpoze Kell (kırmızı) ve NEP (mavi) iskeletleri. (B) Üç boyutlu Kell protein modeli, n: amino terminal, c: karboksi terminal (35).

Ek olarak diğere amino asitler de önemli rol oynarlar. Örneğın E582 (glutamik asit) suyu polarize eder ve bir nükleofil gibi davranarak hedef peptidin hidrolizinde rol oynar. NEP ve ECE-1'in geniş bölge-hedefli mutageneziyle, substratın bağlanması ve katalizinde pek çok amino asidin rol oynadığı gösterilmiştir (30). Substrat özgülüğünde rol oynayan bu amino asitlerin çoğı M13 ailesinin tüm üyelerinde korunmuştur (Şekil 4).



Şekil 4: Kell proteininin aktif bölgesi. 581H582EXX585H amino asitlerin çinko (pembe) ve fosforamidon (yeşil) ile üç boyutlu ilişkisi (35).

1.3. Farklı Kell Fenotiplerin Moleküler Temelleri

Farklı Kell fenotiplere sahip bireylerden elde edilen *KEL* sekans analizleri, tek-amino asit değışikliklerine yol açan tek-baz mutasyonlarının, fenotip farklılıklarına neden olduğunu göstermiştir. *KEL*'in 19 ekzonunu amplifiye edebilmek için PCR primerleri tasarlanmış ve PCR ürünleri sekanslanarak yaygın (wild-type) Kell fenotipe sahip bireylerle karşılaştırılmıştır. Transfekte hücrelerde, uygun cDNA eksprese edilmiş ve tanımlanmış antikorlarla antijen ekspresyonu belirlenmiştir. Deneysel olarak, tek-baz mutasyonunun, beklenen Kell antijeninin ekspresyonuna yol açtığı gösterilmiştir (36). Tablo 2'de baz ve amino asit değışiklik bölgeleri tanımlanarak farklı polimorfik formların moleküler temelleri gösterilmekte ve RFLP (restriction fragment length polymorphism) analizinde kullanılabilir restriksiyon enzimleri listelenmektedir.

Tablo 2: RFLP analizinde kullanılabilir restriksiyon enzimleri

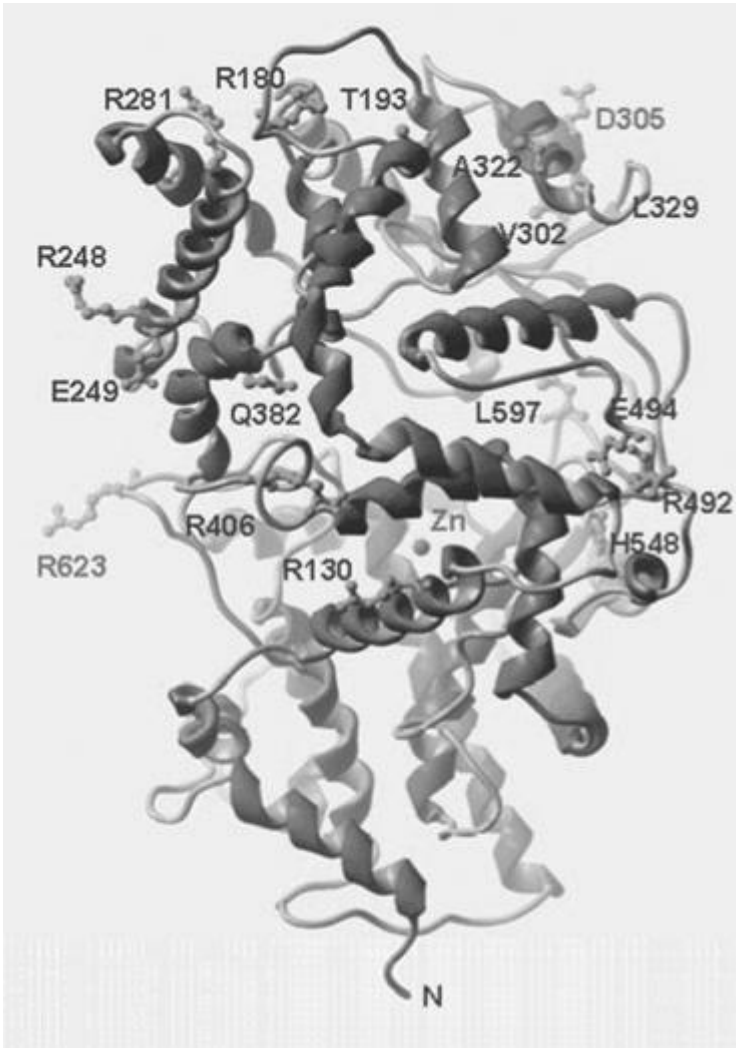
Antigen	Exon No.	Base No.	Codon Change (Wild type → Variant)	AA Change		RFLP
				Wild Type	Variant	
Low incidence						
KEL1 (K)	6	698	ACG → ATG	Thr193Met		New <i>BsmI</i>
KEL3 (Kp ^a)	8	961	CGG → TGG	Arg281Trp		New <i>NlaIII</i>
KEL21 (Kp ^c)	8	962	CGG → CAG	Arg281Gln		New <i>PvuII</i>
KEL6 (Js ^a)	17	1,910	CTC → CCC	Leu597Pro		<i>MnlI</i> lost
KEL10 (Ul ^a)	13	1,601	GAA → GTA	Glu494Val		New <i>AccI</i>
KEL17 (Wk ^a)	8	1,025	GTC → GCC	Val302Ala		New <i>MscI</i>
KEL23	10	1,265	CAG → CGG	Gln382Arg		New <i>BcnI</i>
KEL24 (cls)	6	659	CGC → CCC	Arg180Pro		New <i>HaeIII</i>
High incidence						
KEL-12	15	1,763	CAT → CGT	His548Arg		<i>NlaIII</i> lost
KEL-18	4	508	CGG → TGG	Arg130Trp		New <i>TaqI</i>
KEL-19	13	1,595	CGA → CAA	Arg492Gln		None
KEL-22	9	1,085	GCG → GTG	Ala322Val		New <i>Tsp45I</i>
KEL-26 (TOU)	11	1,337	CGA → CAA	Arg406Gln		None
Weak expression						
Weak KEL2	11	1,388	GCG → GTG	Ala423Val		<i>BsoFI</i> lost

(kaynak 19'dan alınmıştır)

Şekil 5'te ise 3 boyutlu Kell protein modelinde, farklı Kell polimorfizmlerine yol açan amino asit yerleşimleri gösterilmektedir. Tek-amino asit değişiklikleriyle oluşan Kell polimorfizmleri, Kell proteinin yapısını, membranda yer alma şeklini ve hatta fonksiyonunu etkileyebilir. En güçlü immünojenik Kell antijeni olan KEL1 (K), gebelikler ve kan transfüzyonlarıyla allo-immünizasyona yol açarak hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına ve YHH'na neden olabilir. *KEL1*'de, 6. ekzondaki bir mutasyona (C698T) bağlı olarak 193. pozisyonda treonin yerine metiyonin kodlanır ve bu durum, bu bölgedeki N-glikolizasyonunu sağlayan dizilimin [Asn Arg Thr193(Met)] oluşmasına engel olur (37). Wild-type Kell proteini 5 adet N-bağlantılı karbonhidrat yapı içerirken, KEL1,-2 fenotip, eksik olan 1 N-bağlantılı karbonhidrat yapı nedeniyle açığa çıktığı düşünülen, güçlü immünojenik bir bölgeye sahiptir. Tek baz değişikliğinin bir restriksiyon enzim (*BsmI*) bölgesi oluşturması, *KEL1* genotipin saptanabilmesi için pek çok genotipleme yönteminin geliştirilmesini sağlamıştır ve bu yöntem, *KEL1/KEL2* genotiplerin prenatal tanısında oldukça değerlidir (38-41).

Aynı kodon içindeki baz değişikliklerine bağlı olduğundan, Kp^a/Kp^b/Kp^c (KEL3/KEL4/KEL21)'nin allelik ilişkileri doğrulanmıştır. Wild-type (KEL4, Kp^b)'de, polar bazik bir amino asit olan arjinin eksprese edilirken, KEL3'te (Kp^a), C961T mutasyonu nedeniyle nonpolar aromatik bir amino asit olan triptofan eksprese edilmektedir. Aynı kodondaki bir G962A değişikliği, KEL21'de (Kp^c), polar yüksüz bir amid olan glutaminin kodlanmasına yol açar (42). KEL3 (Kp^a) ve KEL21 (Kp^c) düşük insidans antijenlerdir. KEL3 (Kp^a) beyaz ırkta yaklaşık olarak %2 oranında bulunurken

KEL21 (Kp^c) toplam popülasyonun %0.01'inden azında saptanmıştır. KEL3 (Kp^a) fenotipin özelliği, eritrositlerdeki diğer Kell antijenlerin azalmış olmasıdır. Bunun nedeninin, Arg281Trp değişikliğine bağlı olarak eritrosit membranındaki azalmış Kell protein miktarı olduğu gösterilmiştir (43). Transfekte hücrelerde bu polimorfizmi kodlayan cDNA'nın ekspresyonu, proteinin normal olarak sentezlendiğini fakat endoplazmik retikulumda erken yıkılmaya bağlı olarak plazma membranına geçişin bozulduğunu göstermiştir. Aksine, Arg281Gln değişikliğine bağlı olan KEL21 (Kp^c) bireylerde eritrosit membranındaki Kell protein ve antijenlerinin düzeyleri normaldir. Büyük olasılıkla, 281. pozisyonda arjinin veya glutamin yerine triptofanın yer alması proteinin katlanmasını bozarak hücre içi yıkıma yol açmaktadır.



Şekil 5: Farklı Kell polimorfizmlerine yol açan amino asit yerleşimleri (44).

Farklı fenotiplere yol açan amino asit değişikliklerinin [KEL6 (Js^a) hariç], proteinin, M13 çinko endopeptidaz ailesinin diğer üyeleriyle en az homoloji gösteren amino-terminal bölgesinde görülmesi ilginçtir. KEL6 (Js^a)'ya yolaçan Leu597Pro amino asit değişikliği

enzimatik olarak aktif olan çinko-bağlı bölgeye yakındır (HELLH, 581-585) (45). Prolinin, protein bükülmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Prolin-lösin değişikliğinin, birbirine yakın iki sistein molekülünün arasındaki bölgede gerçekleşmesi disülfid bağların yeniden düzenlenmesine yolaçabilir. Bu mutasyonun enzimatik aktif bölgeye yakın gerçekleşmesi enzimatik aktiviteyi etkileyebilir. KEL6 insidansının, beyazlarda %0,01 iken Afrika kökenlilerde %20 olması, bu dengesiz dağılımın bir seleksiyon baskısına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

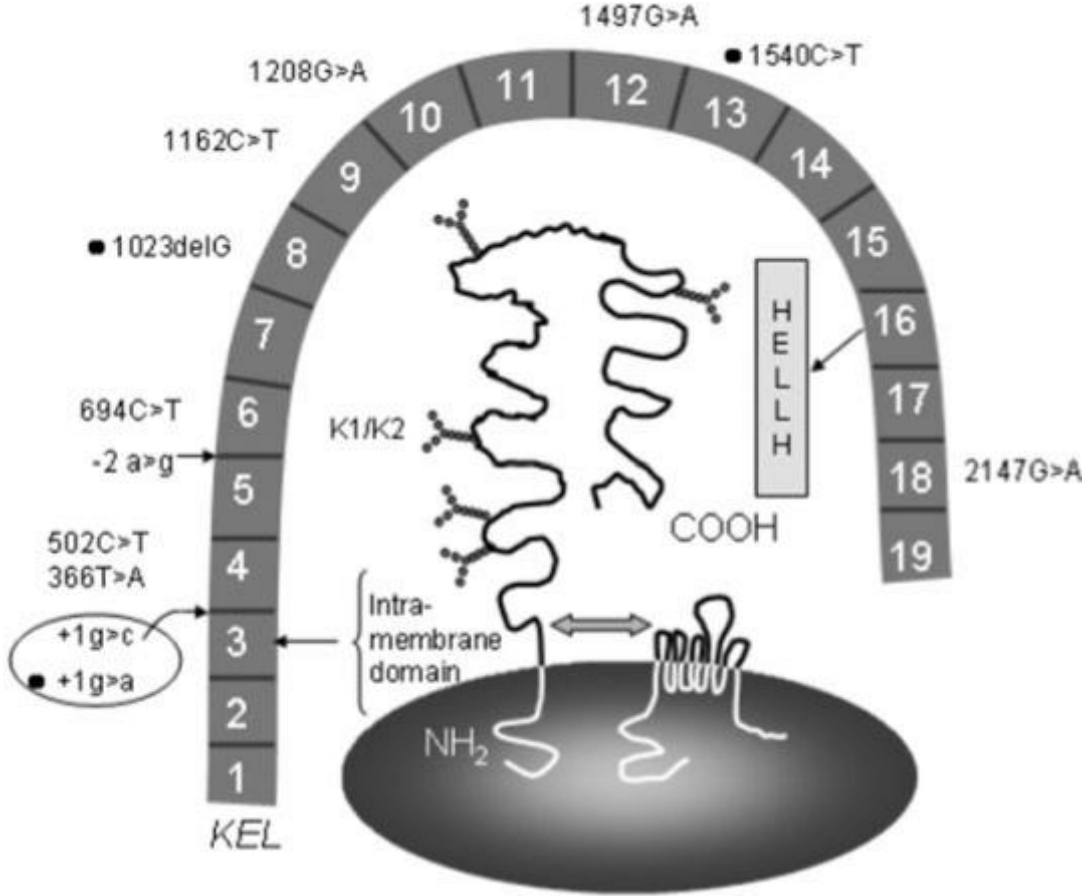
1.4.K₀ (Null) ve McLeod Fenotipler

İki nadir fenotip [K₀(null) ve McLeod fenotipler], Kell ve XK proteinlerinin ilişkilerini ve XK protein eksikliğinin yol açtığı klinik durumları anlamamıza yardımcı olmaktadır. Bu nadir fenotiplere neden olan belirli bir mutasyondan söz edilemez. Çeşitli çalışmalar farklı moleküler defektlerin, K₀(null) ve McLeod fenotiplere yol açtığını göstermiştir.

Bazı McLeod sendromlu bireylerde, RNA uzamasının ve protein translasyonunun engellenmesine veya azalmış miktarlarda aberran proteinlerin üretilmesine yol açan mutasyonlar görülürken bir diğer kısmında tüm *XK* geninin delesyonu görülür. Bu delesyonlar, sadece *XK* geninin bir bölümünü etkileyebilecek kadar küçük olabildiği gibi, kronik granüloamatöz hastalık, retinitis pigmentosa ve Duchenne müsküler distrofisine (28) neden olan komşu genleri içerecek kadar büyük olabilir. *XK* gen delesyonlarına ek olarak, iki vakada, prematür bir stop kodona yol açan tek-baz delesyonları da gösterilmiştir (46,47).

K₀(null) fenotip farklı moleküler mekanizmalara bağlı olarak oluşur (Şekil 6). Şimdiye dek, farklı toplumlarda farklı nokta mutasyonların neden olduğu 12 farklı allel bildirilmiştir (48). Eritrositlerde Kell antijenlerinin tümünün eksikliği K₀(null) fenotip olarak tanımlanmıştır. K₀(null) fenotipe sahip bireylerde, eritrosit transfüzyonları sonrasında saptanan, yaygın Kell antijenlerine karşı oluşan antikorlar anti-Ku olarak adlandırılmıştır. K₀(null) fenotipte, Western blot yöntemiyle Kell proteinleri gösterilemezken, McLeod, Kp^a ve K_{mod} fenotiplerde, azalmış fakat saptanabilir miktarlarda Kell proteini gösterilmiştir. K_{mod}, zayıf fakat saptanabilir düzeylerde eksprese edilen yüksek insidans Kell antijenlerle karakterize, kalıtsal, nadir bir fenotiptir. K_{mod} fenotiplerde, amino asit değişikliklerine yol açan farklı nokta mutasyonları, protein yapılanmasını bozarak mutant Kell proteinlerin hücre yüzeyine taşınmasını engeller. Bu kişilerin, yaygın Kell antijenleriyle alloimmünize oldukları ve anti-Ku antikor oluşturdukları gösterilmiştir (49). K₀(null) eritrositlerin, büyük ET-3'ü enzimatik olarak

ET-3'e çevirme yeteneği yoktur. Yapılan çalışmalarda K₀(null) fenotip sıklığı Avrupalılarda %0,007, Japon popülasyonda ise %0,008 bulunmuştur (50, 51).



Şekil 6: Kell glikoproteini, *KEL* gen exonları ve *KELO* nokta mutasyonlarının dağılımı (48).

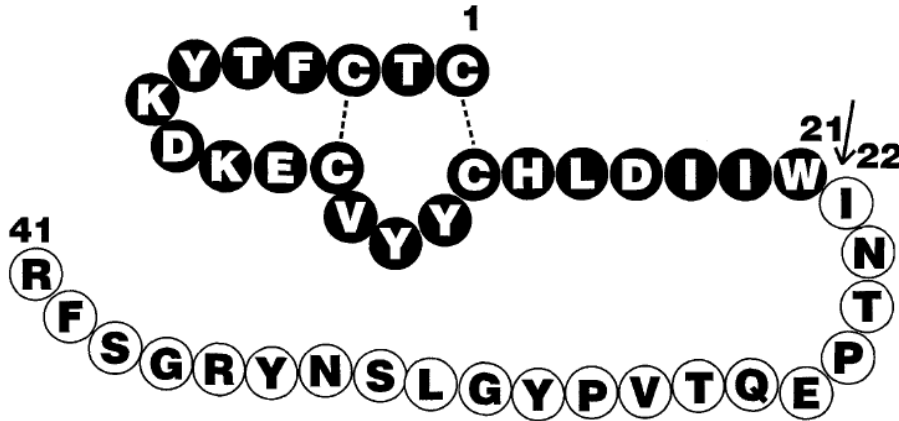
1.5. McLeod Fenotipe İlişkili Klinik Semptomlar

McLeod fenotipe sahip bireylerde, ya tamamen XK protein eksikliği, ya da azalmış XK protein düzeyiyle birlikte Kx antijen negatifliği görülmektedir. Dolayısıyla bazı klinik semptomlarla ilişkili olan McLeod fenotipi, bu proteinin olası fizyolojik fonksiyonlarına ışık tutabilir. McLeod fenotipinde eritrosit morfoloji bozukluğu ile birlikte nörolojik ve müsküler bozuklukların görülmesi, Kell/XK kompleksinin bu dokulardaki fonksiyonel rolleriyle ilgili bilgi vermektedir. Kx antijeni taşımayan eritrositlerin akantositik olmaları, XK'nın eritrosit morfolojisinin korunmasındaki rolünü göstermektedir. Diğer yandan, McLeod eritrositleri, hem lipid ve protein içeriği olarak hem de fizyolojik olarak normaldirler. McLeod hastalarında, arefleksi, korea ve bazı vakalarda görülen kognitif bozuklukları içeren nörolojik problemler, XK'nın sinir dokusundaki fonksiyonel önemini göstermektedir. Ayrıca, görüntüleme yöntemleri ile nükleus kaudatus atrofisiyle birlikte yaygın serebral atrofi gösterilmiştir (52, 53). Yükselmiş serum kreatin fosfokinaz

düzeyleri, geç başlangıçlı müsküler distrofi ve kardiyomiyopati gibi müsküler anomaliler, XK'nın kas fonksiyonunda rol oynadığını göstermektedir. Kas biyopsileri ile bazı miyopatik bozukluklar gösterilmiştir (52). McLeod fenotiple ilişkili klinik semptomlar, XK'nın eritroid, sinir ve kas fonksiyonlarında rolü olduğunu göstermekle birlikte ne XK'nın fizyolojik fonksiyonu ne de Kell proteini ile işlevsel ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır (19).

2. ENDOTELİNLER

Endotelin ailesi, yapısal olarak benzerlik gösteren, 21 amino asitlik, 3 farklı peptid izoformdan oluşur (ET-1, ET-2 ve ET-3). Bu biyoaktif peptidler, 3 farklı gen tarafından kodlanan ve başlangıçta yaklaşık 200 amino asit büyüklükte olan pre-pro-polipeptidlerden sentezlenir. Pre-pro-endotelinler, hücre içinde, furin benzeri enzimler tarafından biyolojik olarak inaktif olan, 37-41 amino asitlik ara prekürsörlere (büyük ET-1, büyük ET-2 ve büyük ET-3) dönüştürülür. Son evrede, büyük ET-1 ve büyük ET-2 Trp21-Val22'den, büyük ET-3 ise Trp21-Ile22'den parçalanarak biyoaktif endotelinlere dönüştürülür. Endotelin-dönüştürücü enzimler (ECE) son aktivasyon basamağında yeralırlar (Şekil 4, 7).



Şekil 7: Büyük endotelin-3 molekülünün amino asit dizilimi ve Kell enziminin parçalama noktası (W21-I22) (19).

Büyük ET-3'ü parçalayan tek enzim Kell değildir. Pre-pro-endotelin-3 iriste yüksek miktarlarda bulunur ve 140 Kd'luk bir protein sığır irisinden izole edilmiştir. Bu proteinin doku dağılımı çok iyi bilinmemektedir. Her ne kadar Kell primer olarak eritroid dokularda eksprese edilse de neredeyse benzer oranlarda testislerde ve daha düşük miktarlarda lenfoid doku, kalp ve beynin farklı bölgelerinde de bulunur. Her üç endotelin de, hemen hemen aynı dokularda sentezlenir, fakat ET-3 santral sinir sisteminde (SSS) daha yoğun bulunur. Endotelinleri salgılayan ve işleyen hücreler, reseptör taşıyan hedef hücrelerle çok yakın olduklarından, endotelinlerin lokal etkili oldukları düşünülmektedir. Endotelinlerin

plazma düzeyleri oldukça düşüktür ve hedef hücrelerin aktivasyonu için gereken düzeyin altındadır. Endotelinler, hedef hücrelere, ET_A ve ET_B olarak adlandırılan iki farklı tipte G-protein eşli reseptör aracılığıyla etkiler. Fizyolojik konsantrasyonlarda ET_A , ET-1 ve ET-2 tarafından aktive edilirken, ET_B , ET-1, ET-2 ve ET-3 tarafından eşit olarak aktive edilir. ET_A ve ET_B 'nin aktivasyonu, hedef hücreye bağlı olarak farklı yanıtlara yolaçar. Endotelinlerin pek çok farklı fonksiyonu vardır. Düz kas kontraksiyonu ve proliferasyonunu etkileyerek kan basıncı regülasyonunda rol oynarlar ve endotelin-aracılı nitrik oksit salınımıyla vazodilatatör etki gösterirler. Ayrıca, endotelinler, nöral krista kaynaklı hücrelerin göç ve farklılaşmalarını etkileyerek embriyonik gelişim süreci ve mitogenezde rol oynarlar (54, 55).

Her ne kadar endotelinlerin en iyi bilinen etkinlikleri vazokonstriktör aktiviteleri olsa da, farelerde endotelin sistem bileşenlerinin hedeflenmiş hasarlanması, endotelinlerin rolleriyle ilgili ek bilgiler elde edilmesini sağlamıştır. ET-1 veya ET_A ekspresyonu bozulmuş farelerde, nöral krista kaynaklı hücrelerin anormal gelişimine bağlı olarak benzer kraniyofasyal ve kardiyovasküler anomaliler görülmüştür (56-59). ET-3 veya ET_B eksikliği olan farelerde ise epidermal melanositlerin yokluğuna bağlı olarak pigmentasyon bozuklukları ve enterik nöronların yokluğuna bağlı olarak da genişlemiş kolon (aganglionik megakolon) gözlenmiştir (60-62). İnsanlarda, ET-3 ve ET_B genlerinin mutasyonları, ciltte pigmentsiz alanlar ve genişlemiş kolonla karakterize olan Hirschprung hastalığıyla ilişkili bulunmuştur (63). ECE-1 eksikliği olan farelerde, ET-1 veya ET_A ekspresyonu bozulmuş farelere benzer kraniyofasyal ve kardiyovasküler anomaliler görülürken, ET-3 veya ET_B eksikliği olan farelerdeki nöral krista kaynaklı defektler de görülmüştür (64).

Bu çalışmalar, endotelinler ve reseptörlerinin, melanositlerin ve enterik nöronların gelişimindeki ve vasküler tonusun regülasyonundaki önemlerine ışık tutmaktadır. Fakat bir ET-3 aktivatörü olan Kell'in bu süreçteki rolü tam olarak bilinmemektedir. Eritrosit membranlarında Kell proteini bulunmayan ve dolayısıyla ET-3'ü aktive edemeyen K_0 (null) bireyler sağlıklı görünmektedir. Kell proteini non-eritroid dokularda da bulunmaktadır, ancak K_0 (null) bireylerin non-eritroid dokularında Kell bulunup bulunmadığı ve non-eritroid Kell'in enzimatik aktivitesi bilinmemektedir (19).

Çinko endopeptidazların M13 ailesinin bir üyesi olan Kell'in bilinen tek substratı endotelinlerdir. Kell'in büyük-ET-3'ü, Trp21-Ile22 bağından parçalayarak ET-3'ü oluşturduğu gösterilmiştir (25). İntrasellüler N-terminali ve transmembran bölgesi bulunmayan, çözünebilir bir rekombinan Kell (soluble, sKell) proteini sentezlenmiş ve

rekombinan proteinde Cys72Ser değişikliği gerçekleştirilerek disülfid bağla XK proteinine bağlanması engellenmiştir. sKell oldukça sınırlı bir substrat özgülüğüne sahiptir ve NEP 24.11'in substratları olan peptid ve proteinleri parçalayamaz. Fakat endotelinlerin oluşumunda rol oynayan ECE-1'le örtüşen bir özgülüğe sahiptir. Ancak ECE-1 ve ECE-2'nin büyük ET-1'e olan proteolitik etkinliği daha güçlü iken (büyük ET-2'ye ve büyük ET-3'e daha az) sKell'in etkinliği daha çok büyük ET-3'edir. sKell'in substratı büyük ET-3 olduğunda Km değeri 0,33 $\mu\text{mol/L}$ iken, substrat büyük ET-1 olduğunda 43 $\mu\text{mol/L}$, substrat büyük ET-2 olduğunda ise 20 $\mu\text{mol/L}$ 'dir (yaklaşık 100 kez daha fazla). Kütle spektrometri ve amino asit sekanslama yöntemleriyle, Kell'in, büyük ET-1'i ve büyük ET-2'yi Trp21-Val22'den, büyük ET-3'ü ise Trp21-Ile22'den parçaladığı gösterilmiştir. Bu yönden Kell ECE-1 ve ECE-2'ye benzemektedir (19).

Nötral pH'ta optimal enzimatik aktiviteye sahip olan ECE-1'e kıyasla Kell daha asidik bir pH'ta optimum etkinlik gösterir. Bu açıdan Kell, optimum pH'ı 5,5 olan ECE-2 ile benzerlik gösterir. Optimal pH'ın düşük olması, bu enzimin ekstrasellüler bir işlevden ziyade intrasellüler bir rolünün olabileceği düşüncesini akla getirmektedir (19).

NEP ve ECE-1 gibi Kell'de, enzimatik aktivite için sitoplazmik N-terminal veya transmembran bölüme ihtiyaç duymaz. Diğer çinko endopeptidazlarda olduğu gibi, çinko bağlı bölge diziliminde yer alan glutamik asit, enzimatik aktivite için gereklidir. Kell E582G mutasyonu enzimatik aktiviteyi ortadan kaldırır (19).

Olgun eritrositlerde de, Kell'in enzimatik aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Yaygın Kell fenotipe sahip eritrositler büyük ET-3'ü ET-3'e çevirebilirken, Ko(null) eritrositlerin enzimatik aktivite göstermemesi, Kell'in, eritrositlerdeki endotelin aktivasyonundan sorumlu tek protein olduğunu düşündürmektedir (19).

3. KELL PROTEİNİNİN OLASI FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI

3.1.Vasküler Tonus Regülasyonu

Yukarıda anlatıldığı gibi endotelinler, hem vasküler düz kas üzerindeki güçlü kontraktıl ve proliferatif etkileriyle hem de nitrik oksit salınımına aracılık ederek ve vazodilatasyonu etkileyerek vasküler tonus regülasyonunda rol oynarlar. Ek olarak endotelinler, santral sinir, sempatik ve renin-anjiyotensin sistemleri gibi non-vasküler dokuları etkileyerek de vasküler tonus üzerinde etkili olabilirler (65). Ancak vasküler tonus regülasyonunda rol oynayan çok sayıda farklı sistem vardır ve ET-3 ve Kell tarafından aktivasyonu bu karmaşık bileşenlerden yalnızca birisidir. Yine de bu bileşenlerin birisinin bozulması tüm süreci etkileyebilir.

3.2.Hematopoez

YHH en sık Rh alloimmünizasyonuna bağlı olarak görülür. Fakat 1968'den itibaren anti-RhD immünglobülininin profilaktik bir ajan olarak kullanılmasıyla birlikte Rh alloimmünizasyonuna bağlı YHH insidansında büyük bir azalma olmuş ve diğer kan grubu antikorlarına bağlı YHH belirgin hale gelmiştir. En sık, Kell sisteminin en güçlü immünojeni olan KEL1'e karşı antikorlar (anti-K) saptansa da diğer Kell antikorları da YHH'na yol açabilir. Fetal veya neonatal anemi görülen vakaların yaklaşık %10'unda anti-KEL1 antikorların sorumlu olduğu gösterilmiştir. Etkilenen bebeklerin yaklaşık %50'sinde hidrops görülmüş, fototerapi veya total kan değişimine ihtiyaç duyulmuştur. Maternal antikorlar uygunsuz kan transfüzyonlarına bağlı olabildiği gibi geçirilmiş gebeliklere bağlı da olabilmektedir (66, 67).

Kell antikorlarının yol açtığı fetal aneminin mekanizması anti-RhD ile oluşan YHH'dan farklıdır. Anti-RhD ile kıyaslandığında anti-Kell antikorların varlığında, etkilenmiş çocuklarda, dolaşımdaki retikülosit ve normoblastların sayısı daha düşüktür. Aynı zamanda amniyotik sıvı ve fetal veya neonatal serum bilirubin düzeyleri de daha düşüktür. Ek olarak maternal Kell antikor titreleriyle hastalık şiddeti arasında zayıf bir korelasyon vardır (68-70). Bu durum Kell antikorlarının, eritrositlerin hemolizinden çok eritropoezin baskılanmasına yol açarak fetal anemiye neden olduğunu düşündürmektedir. Anti-Kell antikorların, kordon kanından elde edilen Kell pozitif progenitor hücrelerin büyümesini inhibe ettiği in-vitro çalışmalarla gösterilmiştir (68, 71). YHH'da anti-Kell antikorların, megakaryosit ve granülosit-makrofaj prekürsörleri baskılayarak trombositopeni ve lökopeniye de neden oldukları gösterilmiştir (72-74).

Anti-Kell antikorların eritropoezi hangi mekanizmayla baskıladığı tam olarak bilinmemektedir. Progenitor hücre kültürleriyle yapılan çalışmalar, Kell yüzey antijenlerinin, Rh, Landsteiner-Wiener, glycophorin A, band 3, Lutheran ve Duffy antijenlerinden daha erken eksprese edildiğini göstermiştir (75). Kell'in erken ekspresyonu ve ET-3'ü aktive eden enzimatik özelliği, hematopoezde rol oynadığını düşündürmektedir. Endotelinlerin mitojenik olması eritroid prekürsörlerin maturasyonunu etkileyebilir. Anti-Kell antikorlar enzimatik aktiviteyi baskılıyor olabilirler. Ya da, ET-3 aktivasyonundan bağımsız olarak, Kell yüzey antijenleri antikorlar için basit birer hedef olarak hücre yıkımında rol oynuyor olabilirler (19).

GEREÇ VE YÖNTEM

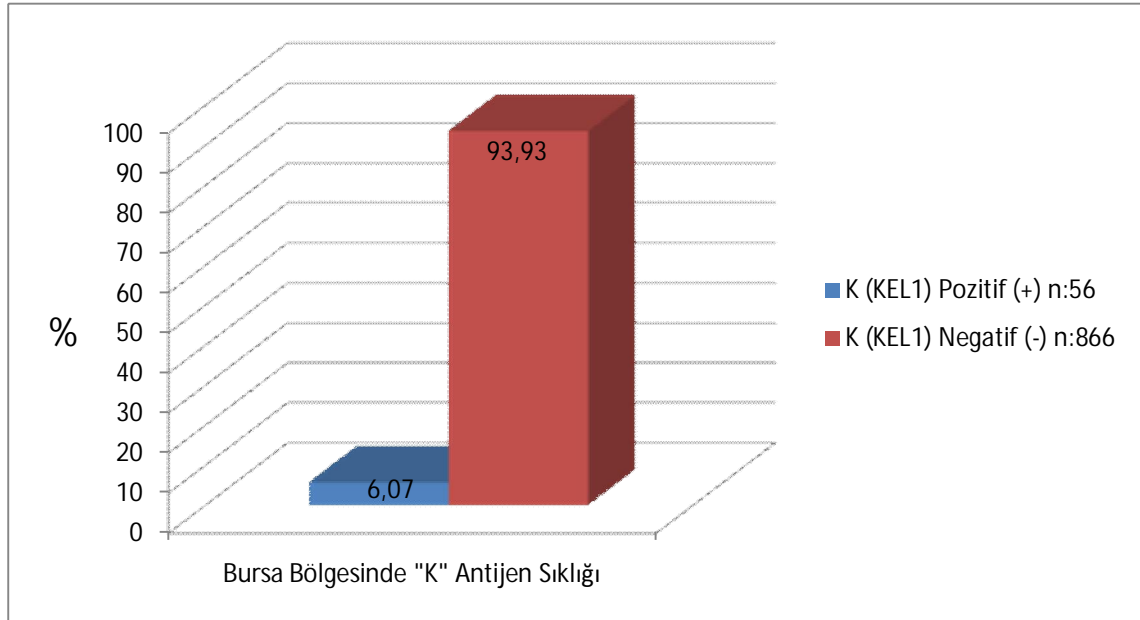
Tezin çalışılmasında, Şubat 2007-Mart 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezi'ne kan bağıışı için başvuruda bulunan gönüllü bağıışçılardan hemogram tayini için alınan örneklerden artan kanlar kullanılmıştır. Bağıışçılardan ek bir kan alınmamış ve ek bir müdahalede bulunulmamıştır.

Eritrositlerde K antijeninin saptanmasında DiaClon Anti-K monoklonal IgM antikolar (DiaMed AG, 1785 Cressier s/Morat, Switzerland), 2 cc'lik test tüpleri, Nüve NF1215 santrifüj cihazı ve otomatik pipetler kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan örnek kanlar tesadüfi örnekleme yöntemiyle seçilmiştir. Örnekleme büyüklüğü, % 95 güvenilirlik düzeyi ve % 1,83 standart hata için 900 olarak hesaplanmış ve toplam 922 kan örneği ile çalışılmıştır. Kan örnekleri bekletilmeden, tüp hemaglutinasyon yöntemi ile çalışılmıştır.

BULGULAR

Toplam 922 kan örneğinin 56'sında (% 6,07) K (KEL1) pozitif bulunurken 866'sında (% 93,93) K (KEL1) negatif bulunmuştur (Şekil 8).



Şekil 8: Bursa bölgesinde K (KEL1) antijen sıklığı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Rh negatif gebelere profilaktik olarak rutin anti-D immünglobulin uygulanmaya başlandığından beri, doğurganlık çağındaki kadınlarda Rh alloimmünizasyonu azalırken diğer eritrosit antijenlerine bağlı alloimmünizasyon belirgin hale gelmiştir (16). Yaklaşık olarak her 1000 gebelikten birinde Kell antijenine bağlı alloimmünizasyon geliştiği hesaplanmıştır (66, 76). Bu da doğurganlık çağındaki kadınlarda YHH'na yol açabilecek alloimmünizasyonların yaklaşık %29'unu oluşturur (16).

Kell antijenine bağlı alloimmünizasyon, daha önceki kan transfüzyonlarına bağlı olabildiği gibi gebelik sırasındaki fetal-maternal hemoraji nedeniyle de gelişebilir (14,76). Eğer Kell antijenine bağlı alloimmünizasyon daha önceki kan transfüzyonları nedeniyle gelişmişse, popülasyondaki düşük sıklığı nedeniyle partnerin, ve dolayısıyla da fetusun K pozitif olma olasılığı düşüktür (17). Ancak düşük olasılığa rağmen eğer fetus K pozitif ise ciddi derecede etkilenme olasılığı yaklaşık olarak % 44 olarak bulunmuştur (77).

Rh alloimmünizasyonunda hemoliz nedeniyle fetal anemi oluşurken Kell alloimmünizasyonunda, anti-Kell antikorlar nedeniyle eritropoezin baskılanması fetal anemiye yol açar (68, 70, 71). Bu nedenle Kell alloimmünizasyonuna bağlı YHH'nda amniyotik bilirubin yükselmez ve post-natal anemi daha uzun sürer (66, 78). Bazı yazarlar bu durumda rekombinan eritropoetin uygulanmasını önermektedir (79-81). 1988-1999 tarihleri arasında Hollanda'da gerçekleştirilen bir çalışmada alloimmünizasyon nedeniyle intrauterin transfüzyonlar uygulanan 210 gebede, Rh D alloimmünize olanlarda fetal sağkalım %89 iken Kell alloimmünize gebelerde sağkalım %58 bulunmuştur (82). Ancak K antijeninin immünojenitesi Rh D antijenine göre oldukça düşüktür ve uygunsuz transfüzyona rağmen %5 antikor geliştiği bildirilmiştir (16). Ayrıca antikor titresi ile hastalık şiddeti arasında korelasyon görülmez.

Tüm bu nedenlerle Kell alloimmünizasyonu durumunda gebelikte klinik takip önemlidir. Bu amaçla başlangıç antikor titre ölçümü, paternal fenotip saptanması (gerekirse fetusun), anemi belirtilerini saptamak için ultrasonla takip, anemiden şüphelenildiğinde fetal kan örneği için kordosentez ve gerekli olduğunda doğuma kadar intrauterin transfüzyon yapılmalıdır (77). Ancak fetal kan grubu saptanması gerektiğinde uygulanan invaziv girişimler ciddi komplikasyon riski içerdiğinden PCR ile maternal kandan fetal kan grubu saptanması önerilmektedir (83).

Ne yazık ki ülkemizde gebelik ve doğumlara bağlı alloimmünizasyon oranlarını gösteren yeterli çalışma yoktur. Bu nedenle, batı ülkelerinde gerçekleştirilen çalışmalar

referans alındığında gebeliklere bağlı alloimmünizasyon ve YHH riskinin değerlendirilebilmesi için ülkemizdeki ve dünyadaki doğurganlık hızlarını karşılaştırmak yol gösterici olabilir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ülkemizde 1970-2000 yılları arasındaki nüfus artış hızı (Tablo 3), doğurganlık hızı (Tablo 4) ve Birleşmiş Milletlere göre Dünyada 1970-2000 yılları arasındaki doğurganlık hızı oranları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 5).

Tablo 3: 1970-2000 yılları arasında Türkiye’de nüfus artış hızı.

Yıl	Nüfus	Yıllık nüfus artış hızı (%)
1970	35 605	
1975	40 348	25,01
1980	44 737	20,65
1985	50 664	24,88
1990	56 473	21,71
2000	67 804	18,28

Tablo 4: 1970-2000 yılları arasında Türkiye’de doğurganlık hızı.

	Toplam doğurganlık hızı	Katkılı yenilenme hızı	Çocuk sahibi olmada ortalama yaş
1970	-	-	-
1975	-	-	-
1980	3.41	1.66	28.16
1985	2.59	1.26	28.63
1990	2.65	1.29	27.71
2000	2,53	1,24	28,08

Tablo 5: 1970-2000 yılları arasında Dünya’da doğurganlık hızı.

Bölgeler	1970-1975	1985-1990	1990-1995	1995-2000
Dünya	4,50	3,40	3,00	2,80
Gelişmiş Bölgeler	2,10	1,80	1,70	1,60
Az Gelişmiş Bölgeler	5,40	3,80	3,40	3,10
Asya	5,10	3,40	2,90	2,70
Avrupa	2,20	1,80	1,60	1,40
Kuzey Amerika	2,00	1,90	2,00	2,00
Okyanusya	3,20	2,50	2,50	2,40

Yukarıdaki tablolar incelendiğinde 2000 yılında Türkiye'deki doğurganlık hızının Kuzey Amerika'ya göre %20,9 ve Avrupa'ya göre %44,6 daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle, gebeliklere bağlı alloimmünizasyon ve YHH riskinin ülkemizde batı ülkelerine göre daha yüksek olması beklenebilir. Ancak her toplumun kendine özgü koşullarının bulunduğu unutulmamalıdır. Ülkemizde de, gebelerde alloimmünizasyon oranlarını gösteren ve YHH'na yol açan alloantikörleri tanımlayan çalışmaların gerçekleştirilmesi yararlı olacaktır. Çalışmamızda elde edilen %6,07'lik K pozitiflik oranı, ülkemizde de anti-K alloantikörlerin gebelerin alloimmünizasyonunda ve YHH gelişiminde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Kell alloimmünizasyonuna bağlı YHH riskini azaltmak amacıyla Hollanda ve Avusturalya gibi bazı ülkelerde, gereksinim duyulduğunda, kız çocukları ve doğurganlık çağındaki kadınlara K negatif (-) eritrosit süspansiyonu transfüzyonları yapılmaktadır (17). Sonuç olarak maliyet-etkinlik analizleri yapılarak, ülkemizde de, kız çocuklarında ve doğurganlık çağındaki kadınlarda transfüzyon gereksinimi olduğunda, K negatif (-) kan transfüzyonunun etkinliği tartışılmalıdır.

Yoğun kemik iliği baskılanması nedeniyle, uzun süreli kan transfüzyonu desteğine ihtiyaç duyan bir başka hasta grubu da hematolojik ve onkolojik malignitesi olan hastalardır. 10 yıllık bir süre içerisinde, 564 hematolojik malignitesi olan hastanın incelendiği bir çalışmada alloimmünizasyon oranı %9 olarak saptanırken alloantikörlerin büyük bölümünü anti-c, anti-E ve anti-K oluşturmuştur (84). Çeşitli nedenlerle 6'dan fazla transfüzyon alan 186 Hollandalı hastanın araştırıldığı retrospektif bir çalışmada alloimmünizasyon oranı %11,8 olarak saptanırken alloantikörlerin büyük bölümünü anti-K ve anti-E oluşturmuştur (85).

Hollanda'da gerçekleştirilen çok merkezli bir retrospektif çalışmada, hematoloji ve onkoloji dışı hastalıklar nedeniyle transfüzyon sonrası alloimmünize olmuş bir hasta popülasyonu incelenmiş ve bu hastalarda takip eden transfüzyonlar sonucunda gelişen ek alloantikörler araştırılmıştır. Primer alloimmünize 653 hastada anti-E %29,5, anti-K %23,1 olarak bulunmuş ve bu hastalarda takip eden transfüzyonlar sonucunda gelişen ek alloantikörlerin %23,2'si anti-K, %20,2'si anti-E olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, ek alloimmünizasyon riskinin primer alloimmünizasyona göre 20 kat yüksek olduğu saptanmış ve K antijeni en yüksek immünizasyon riskine (%9) sahip eritrosit antijeni olarak bulunmuştur. Yazarlar, primer alloimmünize hasta grubunu riskli grup olarak tanımlamış ve bu hasta grubunda, transfüzyon öncesi alıcı ve bağışçıda minör kan gruplarının saptanmasının yararlı olacağını bildirmişlerdir (86).

Kuveyt'te, kan bağışçısı, hasta ve gebelerden oluşan 179.045 kişiye ait veriler retrospektif olarak incelendiğinde alloimmünizasyon oranı %0,49 olarak saptanmış ve en sık görülen antikorlar anti-E % 18,5, anti-K %15,6 olarak bulunmuştur (87). ABD'de, 159.262 hastaya ait verilerin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada alloimmünizasyon oranı %2,9 olarak saptanmış ve yine en sık görülen antikorlar anti-K %23 ve anti-E %17,6 olarak bulunmuştur (88). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak-2006, Eylül-2007 tarihleri arasında antikor taraması yapılan 19.142 hastanın %0,7'sinde alloimmünizasyon saptanmış ve alloantikorların %54,7'sinin Rh sistemine, %33'ünün ise Kell sistem antijenlerine karşı geliştiği bildirilmiştir (89).

Ayrıca pek çok farklı çalışmada, eritrosit antijenlerine karşı otoantikor gelişme riskinin alloimmünizasyonla birlikte arttığı ve bu durumun da artan hemolizle birlikte transfüzyon ihtiyacını artırarak bir kısır döngüye yol açtığı gösterilmiştir (90-94). Kronik transfüzyon ihtiyacı olan hematoloji hastalarında alloimmünizasyon riskini azaltmak için, ABO ve Rh D gruplamaya ek olarak Rh (C,E) ve Kell (K) antijenleri yönünden uygun transfüzyonların yapılması önerilmiştir. Bununla birlikte bazı yazarlar, eritrosit süspansiyonlarında lökosit azaltmanın da etkin bir yol olduğunu göstermiştir (95, 96).

Diğer bir riskli grup ise sürekli transfüzyon gereksinimi olan hemoglobinopati hastalarıdır. Orak hücre hastalığı Afrika'da çoğunlukla zencilerde görülen kalıtsal bir hastalıktır. Dünyanın diğer bölümlerinde, özellikle Akdeniz ülkeleri (buna Türkiye de dahil), Arap ülkeleri ve Amerika'da da bu hastalığa sıkça rastlanmaktadır. Orak hücre anemili hastalarda eritrositlerin, şekil bozukluğu nedeniyle dalak tarafından tutulmaları ve parçalanmaları artmış, dolayısıyla ömürleri azalmıştır. Bu nedenle bu hastaların sık transfüzyon gereksinimleri olmaktadır ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonları nedeniyle gelişen alloimmünizasyona bağlı olarak akut ve gecikmiş tipte hemolitik komplikasyonlar görülebilmektedir (97-100). Orak hücre hastalarında gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda alloimmünizasyon oranları %8-72 olarak bulunmuştur (101). ABD'de, orak hücre hastalığı nedeniyle çok sayıda ABO ve Rh D uyumlu eritrosit süspansiyonu transfüzyonları alan 78 pediatrik ve 62 erişkin hastanın 10 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada, pediatrik hastaların %29'u, erişkin hastaların da %47'sinde alloimmünizasyon görülmüştür. Alloantikorların büyük kısmı Rh (C,E) ve Kell (K) sistem antijenlerine karşı oluşmuş ve pediatrik hastaların %9'u, erişkin hastaların da %8'inde hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına yol açmıştır (102). Bir başka çalışmada, farklı popülasyonlardaki farklı antijen sıklıkları nedeniyle, kan bağışçılılarıyla hastalar arasında etnik farklılıkların

bulunduğu toplumlarda alloimmünizasyon oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (101).

Talasemi, sıklıkla Akdeniz (Arap ülkeleri, Türkiye, Yunanistan, İran), ekvator (Hindistan) ve Güneydoğu Asya (Tayland, Kamboçya ve Güney Çin) bölgelerinde görülen, hemoglobinin α - veya β -globin zincir sentezi bozukluğuyla karakterize, konjenital, hemolitik bir hastalıktır. β -talasemi major yaşamın ilk yılında ağır bir anemi ile ortaya çıkar ve ömür boyu eritrosit süspansiyonu transfüzyonları gereklidir. Talasemi hastalarında, çocukluk çağında büyüme ve gelişmeyi desteklemek, erişkinlikte ise yaşam kalitesini iyileştirmek için düzenli kan transfüzyonlarına ihtiyaç vardır. Sürekli transfüzyon yapılan hastalarda eritrosit antijenlerine karşı oluşan alloimmünizasyon major komplikasyondur ve buna bağlı olarak karşılaşılan sorunlar uygun kan bulamama, hemolitik transfüzyon reaksiyonları ve hatta hayatı tehdit eden durumlardır (103). Yunanistan'da, 1200 talasemi hastasını kapsayan bir çalışmada, ilk transfüzyonlarından itibaren ABO, Rh ve Kell uyumlu kan alan hastalarda (n=162) alloimmünizasyon oranı %3,7 iken sadece ABO ve Rh D uyumlu kan alan kontrol grubunda (n=83) bu oran %15,7 bulunmuştur. Aynı çalışmada tüm hasta popülasyonunda alloimmünizasyon oranı %23,5 olarak bulunurken en sık görülen alloantikör anti-K (%28,5) olarak saptanmıştır (104). Güney İran'da yapılan bir çalışmada düzenli ABO ve Rh D uyumlu eritrosit süspansiyonu transfüze edilen 711 talasemi hastası iki yıl süreyle izlenmiş ve bunların 38'inde (%5,3) alloimmünizasyon gelişmiştir. Alloimmünize olan hastaların 19'unda (%50) anti-K saptanmıştır. Aynı çalışmada alloimmünize olan hastaların büyük çoğunluğunun 2 haftada bir kan aldıkları, non-alloimmünize hastaların ise 3 haftada bir kan aldıkları saptanmıştır (105). Toplumun %99,67'sinin Rh D pozitif olduğu ve bu nedenle sadece ABO gruplamasının yapıldığı Tayvan'da yapılan bir çalışmada ise 30 talasemi hastasının 11'inde (%37) alloimmünizasyon saptanmış ve bu antikörlerin çoğunun anti-Mi^a ve anti-E olduğu gösterilmiştir. Yazarlar yüksek alloimmünizasyon oranını, Tayvan'daki etnik çeşitliliğe bağlamışlardır (103). Pakistan'da (Ravalpindi), 161 talasemi hastasını kapsayan bir çalışmada ise alloimmünizasyon oranı %4,97 olarak saptanırken bu durum bölgenin homojen yapısına bağlanmış ve ABO, Rh D dışında kan gruplamasının yapılması maliyet-etkin bulunmamıştır (106). Yine Pakistan'da (Karaçi), 97 talasemi hastasını kapsayan bir başka çalışmada ise alloimmünizasyon oranı %9,2 olarak saptanırken en sık görülen alloantikör anti-K (%22,2) olarak saptanmıştır (107). ABD'de, çoğunluğu Asya (Çin, Kamboçya, Vietnam, Laos ve Tayland) kökenli 64 talasemi hastasını kapsayan bir çalışmada alloimmünizasyon oranı %22, en sık görülen alloantikör ise anti-K (%30)

olarak saptanmış (108) ve bu oran, kronik transfüzyon alan beyaz hastalardaki alloimmünizasyon oranını %5 olarak saptayan önceki bir çalışmaya (99) göre oldukça yüksek bulunmuştur. Çoğunluğu beyaz olan bağışçılarda K antijen sıklığı %9 iken Asyalılarda bu oranın %0,3 olması yüksek alloimmünizasyon oranının en önemli sebebi olarak görülmüş ve transfüzyon öncesi ABO ve Rh D'ye ek olarak K kan grubuna bakılması da önerilmiştir (108). İngiltere'de, kronik transfüzyon gereksinimi olan hematoloji hastalarında rutin olarak ABO, K ve Rh sistem kan gruplarına bakılmaktadır (109).

Ülkemiz, talasemi ve orak hücre hastalığı gibi hemoglobinopatilerin sık görüldüğü bölgelerden birisidir. T.C. Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre Türkiye'de beta-talasemi taşıyıcı sıklığı %2,1'dir. Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 taşıyıcı ve 4000 civarında hasta vardır. Orak hücre hastalığı taşıyıcı sıklığı %0,5 olmakla birlikte ülkemizin güney bölgelerinde bu oranın %10'lara çıktığı bildirilmiştir (110, 111). Sağlık Bakanlığı'nın son beş yılda Marmara, Ege ve Akdeniz bölgesindeki 16 merkezde yaptığı tarama çalışmalarının sonuçlarına göre talasemi ve orak hücre hastalığı taşıyıcı sıklığı dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Türkiye'de talasemi ve orak hücre hastalığı taşıyıcı sıklığı dağılımı.

ŞEHİR	Orak Hücre Hastalığı Taşıyıcı Sıklığı	Talasemi Taşıyıcı Sıklığı
Adana	% 10	% 3,7
Antakya	% 10,5	% 4,6
Antalya	% 2,5	% 13,1
Aydın		% 5,1
Bursa		% 1,7
Denizli		% 2,6
Diyarbakır	% 0,5	% 3,6
Edirne		% 6,4
Isparta		% 2,4
İstanbul		% 4,5
İzmir		% 4,8
K.Maraş		% 0,7
Kırklareli		% 3,4
Mersin	% 13,6	% 2,3
Muğla	% 0,5	% 4,5
Urfa		% 6,4

(Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı)

Antalya Hastanesi Talasemi Merkezi'nde izlenen hemoglobinopatili 388 hastaya bir yıllık süre içinde yapılan 4281 transfüzyon sonrasında alloantikör gelişen hastaların oranı %10,5 olarak bulunurken %0,2 hastada akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu görülmüştür (112). Alloantikörlerin %30,7'si anti-K, % 28,7'si anti-E ve %15,2'si anti-c olarak

saptanmıştır (113). Alloimmünizasyon oranı yüksek bulunmakla birlikte, söz konusu bildirideki eksik veriler nedeniyle yorum yapmak oldukça güçtür.

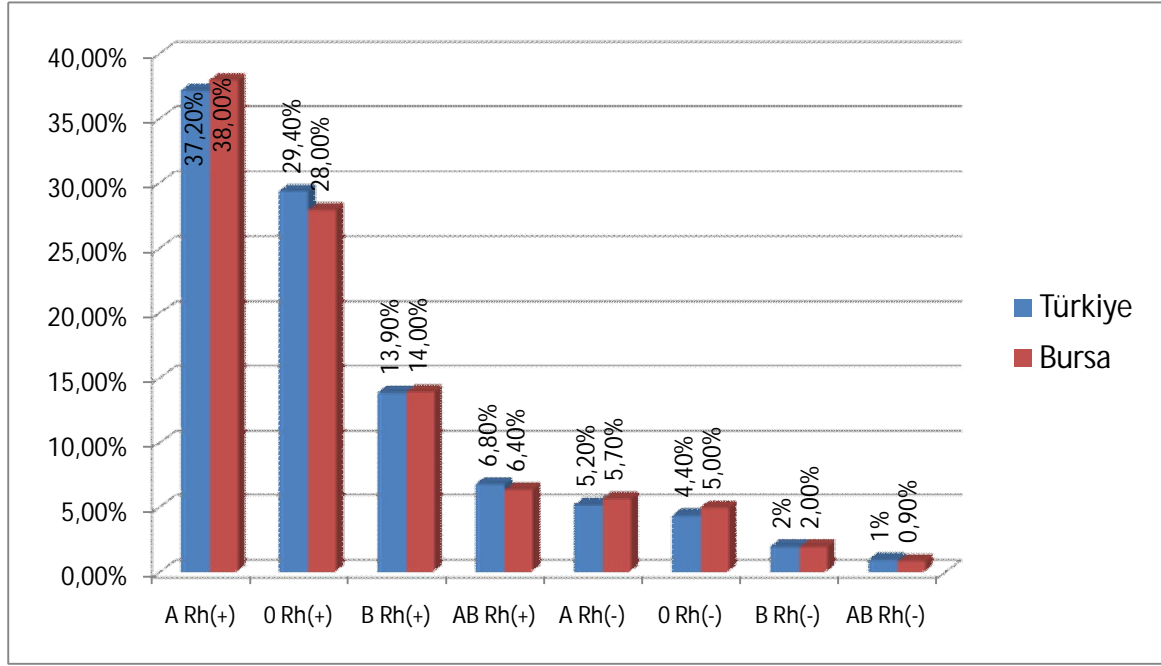
Önceki çalışmalarda, toplumların homojen ya da heterojen yapılarının alloimmünizasyon riski üzerine etkileri vurgulanmıştır (101, 103-108). Türk toplumu, içinde pek çok farklı etnik unsuru barındırır. İç göçler nedeniyle, özellikle büyük şehirlerin heterojen popülasyonlara sahip olduklarını söylemek yanlış olmaz. Bu nedenle, talasemili hastalarda alloimmünizasyon oranı nispeten yüksek bulunmuş olabilir. Ancak bununla beraber, hastanın immün sisteminin durumu, transfüzyona başlama yaşı, transfüzyon sayısı, ürünün lökosit içeriği ve en önemlisi antijenin immünojenitesi alloimmünizasyonda rol oynayan faktörlerdir (114). Ayrıca toplumdaki antijen sıklığı, antijen negatif bireylerin antijen pozitif kanla karşılaşma olasılığını belirlediğinden alloimmünizasyonda önemli bir faktördür. Araştırmacılar, antijen negatif bireylerin antijen pozitif kanla karşılaşma olasılığının “(antijen sıklığı) x [1-(antijen sıklığı)]” formülüyle orantılı olduğunu göstermişlerdir (90). Farklı toplumlardaki K (KEL1) antijen sıklıkları Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7: Farklı toplumlarda K (KEL1) antijen sıklıkları.

Antijen	Popülasyon	Test Sayısı	Pozitif (%)	Gen Sıklığı
K (KEL1)	İngilizler	9875	9,02	0,0462
	Parisliler	81962	8,55	0,0437
	Finler	5000	4,10	0,0207
	Afro-Amerikalılar	4079	1,50	0,0075
	Japonlar	14541	0,02	0,0001

(Kaynak 50’den alınmıştır)

Kell antijen sistemindeki K antijeni, eritrosit antijenleri içerisinde Rh D’den sonra bilinen en güçlü immünojendir. Bu nedenle, gerek bölgemizde gerekse ülkemizde K antijen sıklığının belirlenmesi alloimmünizasyon riskini göstermesi açısından önem taşımaktadır. Bursa, yaklaşık 1.500.000 nüfusu ile Türkiye’nin büyük şehirlerinden birisidir. Türkiye’nin çeşitli bölgelerinden yoğun olarak göç aldığından, heterojen bir popülasyona sahip olmakla birlikte ülkemizin genel antijenik dağılımını da yansıttığı düşünülebilir. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi’ne 1984-1999 yılları arasında başvuran 105.559 kan bağışçısında ABO, Rh D kan grup antijenlerinin dağılımı araştırılmış ve Türkiye ortalamasına çok yakın olduğu görülmüştür (Şekil 9) (115, 116). Bu nedenle çalışmamızda elde ettiğimiz %6,07’lik “K” antijen sıklığı ülke ortalaması hakkında fikir verebilir.



Şekil 9: Bursa ve Türkiye’de ABO Rh kan grupları dağılımı (Kaynak 115,116’dan alınmıştır).

Araştırmamıza başladığımız tarihten sonra gerçekleştirilen II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi’nde sunulan, henüz yayınlanmamış çeşitli bildiriler de çalışmamızda elde ettiğimiz sonucu destekler niteliktedir. Buna göre Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Serpil Akdağ Kan Merkezi ve Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde kan gruplaması yapılan 11.052 kişide K pozitiflik oranı %5,2 (117), Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi’nde 4447 kan bağışçısında %5,41 (118), Sağlık Bakanlığı İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde 2001-2007 yılları arasında kan gruplaması yapılan 931 kişide ise %5,58 olarak bulunmuştur (119).

Beyaz ırkta K antijen sıklığının %9 olduğu düşünülürse, yukarıdaki formüle göre Avrupa ve Amerika’da K antijen negatif bir kişinin K antijen pozitif kanla karşılaşma olasılığı %8,19 iken Türkiye’de bu olasılık %5,7 olacaktır. Bu rakamlar Türkiye’de K alloimmünizasyon riskinin batıya göre %30 daha düşük olduğunu göstermektedir. Ancak ülkemizdeki doğurganlık oranının ve hemoglobinopatili hasta sayısının yüksekliği düşünüldüğünde, alloimmünizasyon riski de yüksek olacaktır. Kuşkusuz ki bu riski daha net olarak tanımlayabilmek ve gerekli önlemleri alabilmek için ülkemizin farklı bölgelerinde K antijen oranlarının belirlenmesine ve riskli hasta gruplarında alloimmünizasyona yol açan antikörleri tanımlayan ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, gerekli durumlarda kız çocuklarına, doğurganlık çağındaki kadınlara ve sık

transfüzyon gereksinimi olan hematoloji-onkoloji hastalarına ABO, Rh D'ye ek olarak “K” uygun kan transfüzyonu yapılması yararlı olacaktır. Canatan ve arkadaşlarının, hemoglobinopatili hastalara, uygun fenotipte, düzenli ve gönüllü kan bağışçısı sağlamayı amaçlayan “Kan Annesi ve Kan Babası” projesi ülkemiz için özgün bir örnektir ve bu tür projelerin çoğaltılması yararlı olacaktır (120).

KAYNAKLAR

1. DANIELS GL, FLETCHER A, GARRATY G, HENRY S, JORGENSEN J, JUDD WJ, LEVENE C, LOMAS-FRANCIS C, MOULDS JJ, MOULDS MJ, MOULDS M, OVERBEEKE M, REID ME, ROUGER P, SCOTT M, SISTONEN P, SMART E, TANI Y, WENDEL S, ZELINSKI T. Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sanguinis*, 87; 304–316, 2004.
2. DANIELS GL, FLEGEL WA, FLETCHER A, GARRATY G, LEVENE C, LOMAS-FRANCIS C, MOULDS JJ, MOULDS MJ, OLSSON ML, OVERBEEKE M, POOLE J, REID ME, ROUGER P, VAN DER SCHOOT, SCOTT M, SISTONEN P, SMART E, STORRY JR, TANI Y, YU L-C, WENDEL S, WESTHOFF CM, ZELINSKI T. International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens: Cape Town report. *Vox Sanguinis*, 92; 250–253, 2007.
3. CASTRO O, SANDLER SG, HOUSTON-YU P, RANA S. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion*, 42; 684-690, 2002.
4. NOIZAT-PIRENNE F, TOURNAMILLE C, BIERLING P, ROUDOT-THORAVAL F, LE PENNEC P-Y, ROUGER P, ANSART-PIRENNE H. Relative immunogenicity of Fy^a and K antigens in a Caucasian population, based on HLA class II restriction analysis. *Transfusion*, 46; 1328-1333, 2006.
5. CHIARONI J, DETTORI I, FERRERA V, LEGRAND D, TOUNISSI M, MERCIER P, DE MICCO P, REVIRON D. HLA-DRB1 polymorphism is associated with Kell immunisation. *British Journal of Haematology*, 132; 374-378, 2005.
6. STORRY JR. Human blood groups, inheritance and importance in transfusion medicine. *Journal of Infusion Nursing*, 26; 367-372, 2003.
7. DANIELS G, HADLEY A, GREEN CA. Causes of fetal anemia in hemolytic disease due to anti-K. *Transfusion*, 43;115-116, 2003.
8. DUGUID JK, BROMILOW IM. Haemolytic disease of the newborn due to anti-k. *Vox Sanguinis*, 58; 69, 1990.
9. GORLIN JB, KELLY L. Alloimmunisation via previous transfusion places female Kpb-negative recipients at risk for having children with clinically significant hemolytic disease of the newborn. *Vox Sanguinis*, 66; 46-48, 1994.
10. WIN N, KAYE T, MIR N, DAMAIN-WILLEMS C, CHATFIELD C. Autoimmune haemolytic anaemia in infancy with anti-Kpb specificity. *Vox Sanguinis*, 71; 187-188, 1996.
11. SCHABEL A, KONIG AL, SCHIEBEL MR, SUGG U. Incidence and persistence of anti-Kell after transfusion of Kell positive blood. *Transfusionsmed*, 32; 175-178, 1994.
12. BOWMAN JM, POLLOCK JM, MANNING FA, HARMAN CR, MENTICOGLU S. Maternal Kell blood group alloimmunization. *Obstetrics and Gynecology*, 67; 69-72, 1992.
13. BAKOS O, EWALD U, LINDGREN PG. Fetal cardiocentesis in care of severe Kell immunisation. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 13; 372-374, 1998.
14. GRANT SR, KILBY MD, MEER L, WEAVER JB, GABRA GS, WHITTLE MJ. The outcome of pregnancy in Kell alloimmunisation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 107; 481-485, 2000.

15. WAGNER T, LANZER G, GEISSLER K. Kell expression on myeloid progenitor cells. *Leukemia & Lymphoma*, 43; 479-485, 2002.
16. GEIFMAN-HOLTZMAN O, WOJTOWYCZ M, KOSMAS E, ARTAL R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstetrics and Gynecology*. 89; 272-275, 1997.
17. KENNETH J, MOISE JR. Non-anti-D antibodies in red cell alloimmunisation. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 92; 75-81, 2000.
18. MARSH WL, REDMAN CM. The Kell blood group system: a review. *Transfusion*, 30; 158-167, 1990.
19. LEE S, RUSSO D, REDMAN C. Functional and structural aspects of the Kell blood group system. *Transfusion Medicine Reviews*, 14; 93-103, 2000.
20. LEE S, ZAMBAS ED, MARSH WL, REDMAN CM. Molecular cloning and primary structure of Kell blood group protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88; 6353-6357, 1992.
21. HO M, CHELLY J, CARTER N, DANEK A, CROCKER P, MONACO AP. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell*, 77; 869-80, 1994.
22. KHAMLĪCHĪ S, BAÏLLY P, BLANCHARD D, GOOSSENS D, CARTRON JP, BERTRAND O. Purification and partial characterization of the erythrocyte Kx protein deficient in McLeod patients. *European Journal of Biochemistry*, 228(3):931-934, 1995.
23. CARBONNET F, HATTAB C, COLLEC E, LE VAN KIM C, CARTRON JP, BERTRAND O. Immunochemical analysis of the Kx protein from human red cells of different Kell phenotypes using antibodies raised against synthetic peptides. *British Journal of Haematology*, 96; 857-863, 1997.
24. RUSSO D, REDMAN C, LEE S. Association of XK and Kell blood group proteins. *The Journal of Biological Chemistry*, 273; 13950-13956, 1998.
25. LEE S, LIN M, MELE A, CAO Y, FARMAR J, RUSSO D, REDMAN C. Proteolytic processing of big endothelin-3 by the kell blood group protein. *Blood*, 94; 1440-1450, 1999.
26. ZELINSKI T, COGHLAN G, MYAL Y, SHIU RP, PHILIPPS S, WHITE L, LEWIS M. Genetic linkage between the Kell blood group system and prolactin-inducible protein loci: provisional assignment of KEL to chromosome 7. *Annals of Human Genetics*, 55; 137-40, 1991.
27. LEE S, ZAMBAS ED, MARSH WL, REDMAN CM. The human Kell blood group gene maps to chromosome 7q33 and its expression is restricted to erythroid cells. *Blood*, 81; 2804-2809, 1993.
28. BERTELSON CJ, POGO AO, CHAUDHURI A, MARSH WL, REDMAN CM, BANERJEE D, SYMMANS WA, SIMON T, FREY D, KUNKEL LM. Localization of the McLeod locus (XK) within Xp21 by deletion analysis. *American Journal of Human Genetics*, 42; 703-11, 1988.
29. REDMAN CM, MARSH WL. The Kell blood group system and the McLeod phenotype. *Seminars in Hematology*, 30; 209-218, 1993.
30. TURNER AJ, TANZAWA K. Mammalian membrane metallopeptidases: NEP, ECE, KELL, and PEX. *The FASEB journal : Official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 11; 355-364, 1997.
31. VALDENAIRE O, RICHARDS JG, FAULL RL, SCHWEIZER A. XCE, a new member of the endothelin-converting enzyme and neutral endopeptidase family, is

- preferentially expressed in the CNS. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 64; 211-221, 1999.
32. FAGAN KA, MCMURTRY IF, RODMAN DM. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respiratory Research*, 2; 90-101, 2001.
 33. LIPMAN ML, PANDA D, BENNETT HP, HENDERSON JE, SHANE E, SHEN Y, GOLTZMAN D, KARAPLIS AC. Cloning of human PEX cDNA. Expression, subcellular localization, and endopeptidase activity. *The Journal of Biological Chemistry*, 273; 13729-13737, 1998.
 34. SCHWEIZER A, VALDENAIRE O, KOSTER A, LANG Y, SCHMITT G, LENZ B, BLUETHMANN H, ROHRER J. *The Journal of Biological Chemistry*, 274; 20450-20456, 1999.
 35. LEE S, DEBNATH AK, REDMAN CM. Active amino acids of the Kell blood group protein and model of the ectodomain based on the structure of neutral endopeptidase 24.11. *Blood*, 102; 3028-3034, 2003.
 36. LEE S. Molecular basis of Kell blood group phenotypes. *Vox Sanguinis*, 73; 1-11, 1997.
 37. LEE S, WU X, REID M, ZELINSKI T, REDMAN C. Molecular basis of the Kell (K1) phenotype. *Blood*, 85; 912-6, 1995.
 38. LEE S, BENNETT PR, OVERTON T, WARWICK R, WU X, REDMAN CM. Prenatal diagnosis of Kell blood group genotypes: KEL1 and KEL2. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175; 455-459, 1996.
 39. MURPHY MT, FRASER RH, GODDARD JP. Development of a PCR-based diagnostic assay for the determination of KEL genotype in donor blood samples. *Transfusion Medicine*, 6; 133-137, 1996.
 40. AVENT ND, MARTIN PG. Kell typing by allele-specific PCR (ASP). *British Journal of Haematology*, 93; 728-730, 1996.
 41. SPENCE WC, MADDALENA A, DEMERS DB, BICK DP. Prenatal determination of genotypes Kell and Cellano in at-risk pregnancies. *The Journal of Reproductive Medicine*, 42; 353-357, 1997.
 42. LEE S, WU X, SON S, NAIME D, REID M, OKUBO Y, SISTONEN P, REDMAN C. Point mutations characterize KEL10, the KEL3, KEL4, and KEL21 alleles, and the KEL17 and KEL11 alleles. *Transfusion*, 36; 490-494, 1996.
 43. YAZDANBAKHS K, LEE S, YU Q, REID ME. Identification of a defect in the intracellular trafficking of a Kell blood group variant. *Blood*, 94; 310-318, 1999.
 44. LEE S, DEBNATH AK, WU X, SCOFIELD T, GEORGE T, KAKAIYA R, YOGORE MG 3RD, SAUSAIS L, YACOB M, LOMAS-FRANCIS C, REID ME. Molecular basis of two novel high-prevalence antigens in the Kell blood group system, KALT and KTIM. *Transfusion*, 46; 1323-7, 2006.
 45. LEE S, WU X, REID M, REDMAN C. Molecular basis of the K:6,-7 [Js(a+b-)] phenotype in the Kell blood group system. *Transfusion*, 35; 822-825, 1995.
 46. HO MF, CHALMERS RM, DAVIS MB, HARDING AE, MONACO AP. A novel point mutation in the McLeod syndrome gene in neuroacanthocytosis. *Annals of Neurology*, 39; 672-675, 1996.
 47. HANAOKA N, YOSHIDA K, NAKAMURA A, FURIHATA K, SEO T, TANI Y, TAKAHASHI J, IKEDA S, HANYU N. A novel frameshift mutation in the McLeod syndrome gene in a Japanese family. *Journal of the Neurological Sciences*, 165; 6-9, 1999.
 48. WESTER ES, STORRY JR, SCHNEIDER K, NILSSON SOJKA B, POOLE J, OLSSON ML. Genetic basis of the K(0) phenotype in the Swedish population. *Transfusion*, 45; 545-549, 2005.

49. LEE S, RUSSO DC, REID ME, REDMAN CM. Mutations that diminish expression of Kell surface protein and lead to the Kmod RBC phenotype. *Transfusion*, 43; 1121-1125, 2003.
50. DANIELS G. Kell and Kx blood group systems. *Human Blood Groups*, 2nd edition, Blackwell Science, page 295-323, 2002.
51. SCHENKEL-BRUNNER H. *Human Blood Groups-Kell system.*, 2nd edition, Sprindler-Verlag, page 485-503, 2000.
52. WITT TN, DANEK A, REITER M, HEIM MU, DIRSCHINGER J, OLSEN EG. McLeod syndrome: a distinct form of neuroacanthocytosis. Report of two cases and literature review with emphasis on neuromuscular manifestations. *Journal of Neurology*, 239; 302-306, 1992.
53. HARDIE RJ. Acanthocytosis and neurological impairment-a review. *The Quarterly Journal of Medicine*, 71; 291-306, 1989.
54. TURNER AJ, MURPHY LJ. Molecular pharmacology of endothelin converting enzymes. *Biochemical Pharmacology*, 51; 91-102, 1996.
55. MASAKI T, NINOMIYA H, SAKAMOTO A, OKAMOTO Y. Structural basis of the function of endothelin receptor. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 190; 153-156, 1999.
56. KURIHARA Y, KURIHARA H, SUZUKI H, KODAMA T, MAEMURA K, NAGAI R, ODA H, KUWAKI T, CAO WH, KAMADA N, et al . Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. *Nature*, 368; 703-710, 1994.
57. KURIHARA Y, KURIHARA H, ODA H, MAEMURA K, NAGAI R, ISHIKAWA T, YAZAKI Y. Aortic arch malformations and ventricular septal defect in mice deficient in endothelin-1. *The Journal of Clinical Investigation*, 96; 293-300, 1995.
58. CLOUTHIER DE, HOSODA K, RICHARDSON JA, WILLIAMS SC, YANAGISAWA H, KUWAKI T, KUMADA M, HAMMER RE, YANAGISAWA M. Cranial and cardiac neural crest defects in endothelin-A receptor-deficient mice. *Development*, 125; 813-824, 1998.
59. YANAGISAWA H, HAMMER RE, RICHARDSON JA, WILLIAMS SC, CLOUTHIER DE, YANAGISAWA M. Role of Endothelin-1/Endothelin-A receptor-mediated signaling pathway in the aortic arch patterning in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 102; 22-33, 1998.
60. BAYNASH AG, HOSODA K, GIAID A, RICHARDSON JA, EMOTO N, HAMMER RE, YANAGISAWA M. Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. *Cell*, 79; 1277-1285, 1994.
61. HOSODA K, HAMMER RE, RICHARDSON JA, BAYNASH AG, CHEUNG JC, GIAID A, YANAGISAWA M. Targeted and natural (piebald-lethal) mutations of endothelin-B receptor gene produce megacolon associated with spotted coat color in mice . *Cell*, 79; 1267-1276, 1994.
62. BRAND M, LE MOULLEC JM, CORVOL P, GASC JM. Ontogeny of endothelins-1 and -3, their receptors, and endothelin converting enzyme-1 in the early human embryo. *The Journal of Clinical Investigation*, 101; 549-559, 1998.
63. PUFFENBERGER EG, HOSODA K, WASHINGTON SS, NAKAO K, DEWIT D, YANAGISAWA M, CHAKRAVART A. A missense mutation of the endothelin-B receptor gene in multigenic Hirschsprung's disease. *Cell*, 79; 1257-1266, 1994.
64. YANAGISAWA H, YANAGISAWA M, KAPUR RP, RICHARDSON JA, WILLIAMS SC, CLOUTHIER DE, DE WIT D, EMOTO N, HAMMER RE. Dual genetic pathways of endothelin-mediated intercellular signaling revealed by

- targeted disruption of endothelin converting enzyme-1 gene. *Development*, 125; 825-836, 1998.
65. MASAKI T. Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 35; 235-255, 1995.
 66. CAINE ME, MUELLER-HEUBACH E. Kell sensitization in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 154; 85-90, 1986.
 67. VAUGHAN JI, WARWICK R, WELCH CR, LETSKY EA. Anti-Kell in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 98; 944-945, 1991.
 68. VAUGHAN JI, WARWICK R, LETSKY E, NICOLINI U, RODECK CH, FISK NM. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 171; 247-252, 1994.
 69. LEGGAT HM, GIBSON JM, BARRON SL, REID MM. Anti-Kell in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 98; 162-165, 1991.
 70. WEINER CP, WIDNESS JA. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 174; 547-551, 1996.
 71. VAUGHAN JI, MANNING M, WARWICK RM, LETSKY EA, MURRAY NA, ROBERTS IA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *The New England Journal of Medicine*, 338; 798-803, 1998.
 72. WAGNER T, RESCH B, REITERER F, GASSNER C, LANZER G. Pancytopenia due to suppressed hematopoiesis in a case of fatal hemolytic disease of the newborn associated with anti-K supported by molecular K1 typing. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 26; 13-15, 2004.
 73. WAGNER T, BERNASCHEK G, GEISSLER K. Kell related antibodies inhibit megakaryopoiesis. *The New England Journal of Medicine*, 43; 72, 2000.
 74. WAGNER T, BERER A, LANZER G, GEISSLER K. Kell is not restricted to the erythropoietic lineage but is also expressed on myeloid progenitor cells. *British Journal of Haematology*, 110; 409-411, 2000.
 75. SOUTHCOTT MJ, TANNER MJ, ANSTEE DJ. The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system. *Blood*, 93; 4425-4435, 1999.
 76. MAYNE KM, BOWELL PJ, PRATT GA. The significance of anti-Kell sensitization in pregnancy. *Clinical and Laboratory Haematology*, 12; 379-385, 1990.
 77. SANTIAGO JC, RAMOS-CORPAS D, OYONARTE S, MONTOYA F. Current clinical management of anti-Kell alloimmunization in pregnancy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* (in press).
 78. BERKOWITZ RL, BEYTH Y, SADOVSKY E. Death in utero due to Kell sensitization without excessive elevation of the delta OD450 value in amniotic fluid. *Obstetrics and Gynecology*, 60; 746-749, 1982.
 79. MANOURA A, KORAKAKI E, HATZIDAKI E, SAITAKIS E, MARAKA S, PAPAMASTORAKI I, MATALLIOTAKIS E, FOUNDOULI K, GIANNAKOPOULOU C. Use of recombinant erythropoietin for the management of severe hemolytic disease of the newborn of a K0 phenotype mother. *Pediatric Hematology and Oncology*, 24; 69-73, 2007.
 80. OVALI F, SAMANCI N, DAGOGLU T. Management of late anemia in Rhesus hemolytic disease: use of recombinant human erythropoietin (a pilot study). *Pediatric Research*, 39; 831-834, 1996.

81. DHODAPKAR KM, BLEI F. Treatment of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Kell antibody with recombinant erythropoietin. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 23; 69-70, 2001.
82. VAN KAMP IL, KLUMPER FJ, MEERMAN RH, OEPKES D, SCHERJON SA, KANHAI HH. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 83; 731-737, 2004.
83. VAN DER SCHOOT CE, TAX GH, RIJNDERS RJ, DE HAAS M, CHRISTIAENS GC. Prenatal typing of Rh and Kell blood group system antigens: the edge of a watershed. *Transfusion Medicine Reviews*, 17; 31-44, 2003.
84. SCHONEWILLE H, HAAK HL, VAN ZIJL AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion*, 39; 763-771, 1999.
85. FLUIT CR, KUNST VA, DRENTHE-SCHONK AM. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. *Transfusion*, 30; 532-535, 1990.
86. SCHONEWILLE H, VAN DE WATERING LM, BRAND A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? *Transfusion*, 46; 630-635, 2006.
87. AMEEN R, AL-EYAADI O, AL-SHEMMARI S, CHOWDHURY R, AL-BASHIR A. Frequency of red blood cell alloantibody in Kuwaiti population. *Medical Principles and Practice : International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 14; 230-234, 2005.
88. HOELTGE GA, DOMEN RE, RYBICKI LA, SCHAFFER PA. Multiple red cell transfusions and alloimmunization. Experience with 6996 antibodies detected in a total of 159,262 patients from 1985 to 1993. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 119; 42-45, 1995.
89. YAY M, KAYNAR L, POLAT F, ALTUNTAŞ F, KİP F, ÜNAL A, ÇETİN M, ESER B. Erciyes Üniversitesi Kan Merkezi'nde 2006-2007 yılları arası antikor tarama ve tanımlama sonuçları. Editörler: ULUHAN R, EMEKDAŞ G. II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Bildiri Kitabı, Antalya, sayfa 273-274, 2007.
90. WINTERS JL, PINEDA AA, GORDEN LD, BRYANT SC, MELTON LJ 3RD, VAMVAKAS EC, MOORE SB. RBC alloantibody specificity and antigen potency in Olmsted County, Minnesota. *Transfusion*, 41; 1413-1420, 2001.
91. AHRENS N, PRUSS A, KÄHNE A, KIESEWETTER H, SALAMA A. Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusion. *Transfusion*, 47; 813-816, 2007.
92. KING KE, SHIREY RS, LANKIEWICZ MW, YOUNG-RAMSARAN J, NESS PM. Delayed hemolytic transfusion reactions in sickle cell disease: simultaneous destruction of recipients' red cells. *Transfusion*, 37; 376-381, 1997.
93. ZUMBERG MS, PROCTER JL, LOTTENBERG R, KITCHENS CS, KLEIN HG. Autoantibody formation in the alloimmunized red blood cell recipient: clinical and laboratory implications. *Archives of Internal Medicine*, 161; 285-290, 2001.
94. GARRATTY G. Autoantibodies induced by blood transfusion. *Transfusion*, 44; 5-9, 2004.
95. BLUMBERG N, HEAL JM, GETTINGS KF. WBC reduction of RBC transfusions is associated with a decreased incidence of RBC alloimmunization. *Transfusion*, 43; 945-952, 2003.

96. SCHONEWILLE H, BRAND A. Alloimmunization to red blood cell antigens after universal leucodepletion. A regional multicentre retrospective study. *British Journal of Haematology*, 129; 151-156, 2005.
97. FRIEDMAN DF, LUKAS MB, JAWAD A, LARSON PJ, OHENE-FREMPONG K, MANNO CS. Alloimmunization to platelets in heavily transfused patients with sickle cell disease. *Blood*, 88; 3216-3222, 1996.
98. GARRATTY G. Severe reactions associated with transfusion of patients with sickle cell disease. *Transfusion*, 37; 357-361, 1997.
99. VICHINSKY EP, EARLES A, JOHNSON RA, HOAG MS, WILLIAMS A, LUBIN B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *The New England Journal of Medicine*, 322; 1617-1621, 1990.
100. WAYNE AS, KEVY SV, NATHAN DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood*, 81; 1109-1123, 1993.
101. OLUJOHUNGBE A, HAMBLETON I, STEPHENS L, SERJEANT B, SERJEANT G. Red cell antibodies in patients with homozygous sickle cell disease: a comparison of patients in Jamaica and the United Kingdom. *British Journal of Haematology*, 113; 661-665, 2001.
102. AYGUN B, PADMANABHAN S, PALEY C, CHANDRASEKARAN V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion*, 42; 37-43, 2002.
103. WANG LY, LIANG DC, LIU HC, CHANG FC, WANG CL, CHAN YS, LIN M. Alloimmunization among patients with transfusion-dependent thalassemia in Taiwan. *Transfusion Medicine*, 16; 200-203, 2006.
104. SPANOS T, KARAGEORGA M, LADIS V, PERISTERI J, HATZILIAMI A, KATTAMIS C. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sanguinis*, 58; 50-55, 1990.
105. KARIMI M, NIKROOZ P, KASHEF S, JAMALIAN N, DAVATOLHAGH Z. RBC alloimmunization in blood transfusion-dependent beta-thalassemia patients insouthern Iran. *International Journal of Laboratory Hematology*, 29; 321-326, 2007.
106. BHATTI FA, SALAMAT N, NADEEM A, SHABBIR N. Red cell immunization in beta thalassaemia major. *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan : JCPSP*, 14; 657-660, 2004.
107. BILWANI F, KAKEPOTO GN, ADIL SN, USMAN M, HASSAN F, KHURSHID M. Frequency of irregular red cell alloantibodies in patients with thalassemia major: a bicenter study. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 55; 563-565, 2005.
108. SINGER ST, WU V, MIGNACCA R, KUYPERS FA, MOREL P, VICHINSKY EP. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. *Blood*, 96; 3369-3373, 2000.
109. CHAPMAN JF, ELLIOTT C, KNOWLES SM, MILKINS CE, POOLE GD. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfusion Medicine*, 14; 59-73, 2004.
110. GULER E, KARACAN M. Prevalence of beta-thalassemia and sickle cell anemia trait in premarital screening in Konya urban area, Turkey. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 29; 783-785, 2007.
111. ZEREN F, GENÇ A, CURUK MA. Preliminary data on preimplantation genetic diagnosis for hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin*, 31; 273-277, 2007.
112. CANATAN D, BALTA N, TÜRKMEN B, KILCI A, KURTOĞLU E, CENGİZ Ö. Talasemi majorlu hastalarda transfüzyon komplikasyonları. Editörler: ULUHAN

- R, EMEKDAŞ G. II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Bildiri Kitabı, Antalya, sayfa 210, 2007.
113. CANATAN D, BALTA N, ÖZSANCAK AM, TÜRKMEN B, KILCI A, EREN Ö, KOCAOĞLU Ö, KOÇGÜRBÜZ O, TORUNLAR R, DİRİCAN H. Talasemi majorlu hastalarda eritrosit antikorları. Editörler: ULUHAN R, EMEKDAŞ G. II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Bildiri Kitabı, Antalya, sayfa 270-271, 2007.
114. SCHONEWILLE H, VAN DE WATERING LM, LOOMANS DS, BRAND A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion*, 46; 250-256, 2006.
115. HEPER Y, YILMAZ E, AKALIN H, TÖRE O. Bursa bölgesinde kan gruplarının dağılımı. Editörler: ULUHAN R. I. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Kongre/Kurs Kitabı, Nevşehir, sayfa 315, 2000.
116. PELİT KNB, ERDOĞAN M, ARPAPAY O, BAYIK U. Türkiye kan grubu dağılımı. Editörler: ULUHAN R, EMEKDAŞ G. II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Bildiri Kitabı, Antalya, sayfa 302, 2007.
117. YENİCESU İ, KARAKOÇ AE, KEMAHLI S, SOLAZ N, DİLSİZ G. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi serpil Akdağ Kan Merkezi ve Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışılan Rh subgruplarının dağılımı. Editörler: ULUHAN R, EMEKDAŞ G. II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Bildiri Kitabı, Antalya, sayfa 275, 2007.
118. KARAKAYA B, ULUCAKLI Ö, BİLGİN S, BAŞAR G. Kan donörlerimizde kan grubu, Kell antijen pozitifliği ve Rh subgrupları dağılımı. Editörler: ULUHAN R, EMEKDAŞ G. II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Bildiri Kitabı, Antalya, sayfa 232-234, 2007.
119. HAVUK A, CEVHER D, YALÇIN ÖS. İzmir bölgesinde kan grup ve subgrup dağılımı. Editörler: ULUHAN R, EMEKDAŞ G. II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Bildiri Kitabı, Antalya, sayfa 277-278, 2007.
120. CANATAN D, ÖZSANCAK AM, BALTA N, OĞUZ N, KARADOĞAN C, COŞAN R, DİRİCAN H, TOSUNOĞLU M, TORUNLAR R. Talasemili hastalar için gönüllü kan bağışçısı: Kan Annesi ve Kan Babası. Editörler: ULUHAN R, EMEKDAŞ G. II. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Bildiri Kitabı, Antalya, sayfa 270-271, 2007.

TEŞEKKÜR

“Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı” Yüksek Lisans programına başvurduğum ilk günden beri, benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Okan TÖRE ve Yard. Doç. Dr. Yasemin HEPER’ e, her zaman desteğini gördüğüm hocam Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK’ e, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı ailelerine, sevgili kardeşim Dr. S. Haldun BAL’ a, Kan Merkezimizde görev yapan tüm sevgili dostlarıma, testleri çalışmamda bana büyük destek veren Sefa GEDİK’e, sevgili eşim ve biricik kızıma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

17.04.1967 tarihinde Antakya'da dünyaya geldim. İlkokul eğitimimi Bursa Dörtçelik İlkokulu'nda tamamladıktan sonra ortaokul ve lise eğitimimi Bursa Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1985 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım yüksek öğrenimimi, 1992 yılında tıp doktoru olarak tamamladım. Daha sonra sırasıyla Kayseri ili Pınarbaşı ilçesi SSK Sağlık İstasyonu'nda, Bursa SSK Hastanesi Acil Polikliniği'nde ve Mudanya SSK Sağlık İstasyonu'nda görev yaptım. Eylül 2005 tarihinde Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı" konusunda Yüksek Lisans programına başladım. Temmuz 2005 tarihinden bu yana Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Hastanesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezinde görev yapmaktayım.